

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

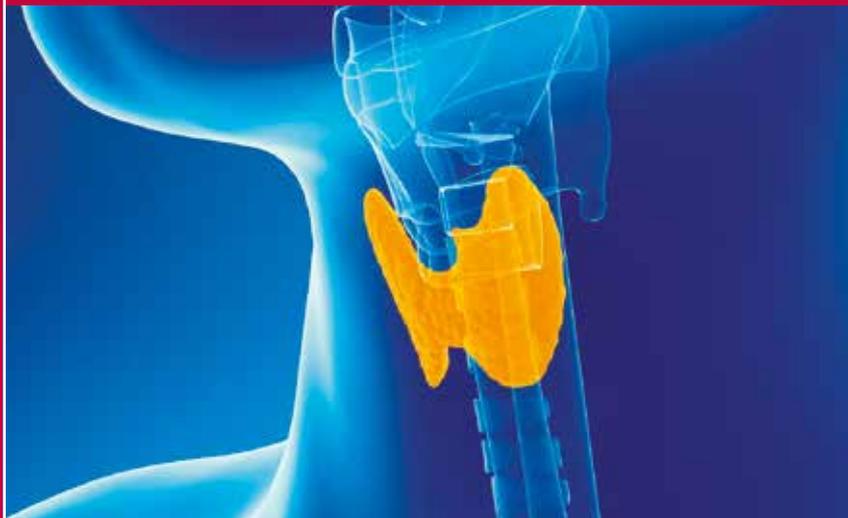
**Резолюция Экспертного
совета по применению
биосимиляров инсулина**

**Инициация и интенсификация
сахароснижающей терапии
у больных сахарным
диабетом 2 типа: обновление
консенсуса совета экспертов
Российской ассоциации
эндокринологов**

**Тиреотоксический криз.
Редкие проявления
и трудности своевременной
диагностики**

**Синдром диабетической
стопы: современные
подходы к диагностике**

**Преимущество
интенсивного контроля
гликемии в снижении риска
СС осложнений
у пациентов с СД 2 типа**



№12 (58), 2015

**Эндокринология
Тиреодология**



ДИАБЕТОН® MR 60 мг

Делимая таблетка

Контроль сахарного диабета 2 типа



Торговое название: Диабетон® MR

Международное непатентованное название: Гликлазид

Лекарственная форма: Таблетки с модифицированным высвобождением, 60 мг

Показания к применению: сахарный диабет 2-го типа у взрослых, когда соблюдение диеты, физическая нагрузка и снижение веса оказываются недостаточными для адекватного контроля уровня глюкозы в крови

Способ применения и дозы:

Препарат предназначен только для взрослых пациентов. Таблетку(и) рекомендуется принимать во время завтрака. В случае пропуска приема очередной дозы на следующий день дозу увеличивать нельзя.

Суточная доза Диабетона® MR составляет от 30 до 120 мг (от ½ до 2 таблеток). Доза препарата подбирается в зависимости от индивидуальной метаболической реакции пациента. Рекомендуемая начальная доза составляет 30 мг в день (½ таблетки Диабетона® MR 60 мг). При неадекватном контроле уровня глюкозы суточная доза препарата может быть постепенно увеличена до 60, 90 или 120 мг. Интервал между каждым увеличением дозы должен составлять не менее 1 месяца, кроме пациентов у которых уровень глюкозы после 2 недель приема уровень глюкозы не снизился. Максимальная рекомендуемая доза составляет 120 мг в день.

Одна таблетка Диабетона® MR 60 мг эквивалентна двум таблеткам Диабетона® MR 30 мг. Таблетка Диабетона® MR 60 мг легко делится, позволяя адаптировать дозировку препарата. Способы применения для особых групп пациентов см. инструкцию по медицинскому применению.

Побочные действия: Гипогликемия, расстройства желудочно-кишечного тракта, обратимые нарушения картины крови и функции печени, аллергические кожные реакции, преходящие нарушения зрения, особенно в начале лечения и др. см. инструкцию.

Противопоказания: известная повышенная чувствительность к гликлазиду или одному из вспомогательных компонентов препарата, а также к другим препаратам группы сульфонилмочевины или сульфонидам, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние и диабетическая кома, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, терапия миконазолом, период беременности и лактации.

Лекарственные взаимодействия: Совместный прием Диабетона® MR и миконазола противопоказан в связи с риском развития гипогликемии. Диабетон® MR не рекомендуется применять одновременно с фенилбутазоном и алкоголем, и с даназолом ввиду риска повышения уровня глюкозы в крови. При необходимости назначения такой комбинации следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и моче, а в некоторых случаях откорректировать дозу Диабетона® MR на время терапии даназолом и после нее, др. Лекарственные взаимодействия см. инструкцию.

Особые указания: **Гипогликемия.** Препарат следует назначать только при условии регулярного приема пищи пациентом (включая завтрак). Риск возникновения гипогликемии повышается при низкокалорийной диете, после продолжительных или чрезмерных физических нагрузок, употреблении алкоголя или в случае комбинированного приема нескольких гипогликемических препаратов.

Пациент должен быть проинформирован о важности соблюдения диеты, необходимости регулярной физической нагрузки и регулярного контроля уровня глюкозы в крови. Больным и членам их семей необходимо разъяснить опасность гипогликемии, рассказать о ее симптомах, способах лечения и факторах, предрасполагающих к развитию этого осложнения.

Гипогликемическая эффективность любого перорального противодиабетического препарата, в том числе Диабетона® MR, у многих больных со временем уменьшается в связи с прогрессированием диабета или снижением реакции на препарат (вторичное отсутствие эффекта терапии). Заклчение о вторичном отсутствии эффекта терапии можно делать только после адекватной коррекции дозы и при соблюдении больным режима питания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами
Следует проявлять осторожность при управлении автотранспортом или другими механизмами, особенно в начале терапии.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Производитель: Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервье Индастри), Франция

РК-ЛС-4-№018104 от 10.08.2011

Разрешение № 4434 от 20.11.2013 до 10.08.2016

Дополнительная информация может быть получена по адресу:

Представительство Les Laboratoires Servier в Республике Казахстан.

Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Достык, 310 г. Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: +7(727) 386 76 62/63/64/65

Факс: +7(727) 386 76 67, www.servier.com



Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсейтова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дуцанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 12 (58), 2015

Эндокринология. Тиреодология

Уважаемые читатели!



Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный эндокринологии и тиреодологии.

Проблема, касающаяся сахарного диабета, рассматривается уже не один десяток лет. В последние годы большое внимание уделяется СД как социально-экономической проблеме, приводящей к ранней инвалидизации людей трудоспособного возраста и сопровождающейся развитием сосудистых осложнений. Помимо стремительных темпов роста заболеваемости СД2, его характеризуют: тенденция к омоложению возраста дебюта, относительно поздняя диагностика как самого заболевания, так и его осложнений в связи с длительным бессимптомным

течением, полиморбидность (особенно при сочетании с ССЗ и ожирением).

Сахарный диабет приводит к развитию тяжелых осложнений и снижению ресурсных запасов больного. Достижение оптимального гликемического контроля является важным аспектом предупреждения и замедления прогрессирования ассоциированных с сахарным диабетом осложнений, а также снижения стоимости их лечения.

Синдром диабетической стопы (СДС) в настоящее время рассматривают как наиболее тяжелое из всех поздних осложнений СД. Диабетическая язва стопы, гангрена и ампутация наносят величайший ущерб здоровью, ухудшают качество жизни больных и сопровождаются значительными экономическими затратами. Бремя заболевания занимает значимую долю в бюджетах здравоохранения различных стран.

Абсолютным приоритетом при выборе тактики ведения на любом этапе является формирование индивидуального подхода к каждому пациенту, обеспечивающее эффективность и безопасность сахароснижающего лечения, реализующее принцип – лечить больного, а не болезнь.

Все эти вопросы мы рассматриваем на страницах журнала и, надеемся, что они окажут неоценимую помощь в вашей благородной профессии.

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Резолюция Экспертного совета по применению биосимиляров инсулина	6
Мультидисциплинарный подход к профилактике и лечению периферической полинейропатии и синдрома диабетической стопы	8
Преимущество интенсивного контроля гликемии в снижении риска СС осложнений у пациентов с СД 2 типа. <i>Нурбекова А.А.</i>	15
АГ и СД2 типа – опасный дуэт. <i>Мукатова А.М.</i>	19

ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ

Современные аспекты профилактики и лечения остеоартрита	22
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). <i>Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю.</i>	27
---	----

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Перспективы терапии сахарного диабета 2 типа: роль ингибиторов SGLT2 в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. <i>Касымалиева Р., Цой О., Мейрамова Г., Тримова Р., Цзян М.</i>	45
Психоэмоциональные особенности пациентов с сахарным диабетом. <i>Валиева Д.А.</i>	49

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Гепатобилиарная система и адаптационные возможности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. <i>Ахмадуллина Г.И., Курникова И.А.</i>	56
---	----

ОБЗОРЫ

Инсулин деглудек – новый аналог инсулина сверхдлительного действия. <i>Дедов И.И., Шестакова М.В.</i>	60
Анаболическая терапия остеопороза. Терапевтический: эффективность, безопасность и область применения. <i>Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.</i>	72

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Синдром диабетической стопы: современные подходы к диагностике. <i>Плеханов А.Н., Маркевич П.С.</i>	84
---	----

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Тиреотоксический криз. Редкие проявления и трудности своевременной диагностики. <i>Газизова Д.О., Васичкин С.В., Харкенин П.О., Фомин Д.К., Чупина Л.П., Кожокару А.Б., Шевченко Н.С.</i>	88
Плейотропные эффекты метформина. <i>Моргунов Л.Ю.</i>	96

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Развитие метаболического синдрома в молодом возрасте как проявление семейной парциальной липодистрофии 3 типа (дефект гена PPAR γ): первое описание клинического случая в России. <i>Соркина Е.Л., Калашикова М.Ф., Лиходей Н.В., Кокишарова Е.О., Устюжанин Д.В., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Тюльпаков А.Н.</i>	105
Применение терипаратида для лечения тяжелого остеопороза с множественными переломами. <i>Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я.</i>	110
Назальная ликворея как осложнение АКТГ-секретирующей макроаденомы гипофиза у пациентки с морбидным ожирением. <i>Петрова Д.В., Дзеранова Л.К., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Лапина А.М., Воронцов А.В.</i>	115

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Диабетическая полинейропатия: клинические, неврологическое и нейрофизиологические проявления. Обоснованность раннего начала патогенетической терапии. <i>Кузина Л.А.</i>	119
Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. <i>Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л.</i>	126
Особенности сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2 во время месяца Рамадан. <i>Касымалиева Р., Шалаханова З., Сеитматова Г., Баймагамбетов А., Ахментеева Д., Таишанова Б.</i>	130

НОВОСТИ	134
---------------	-----

III Международный региональный конгресс 2016 «Человек и Лекарство – Казахстан»



Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология,
неврология, терапия

23 мая
г. Усть-

Каменогорск

Центральный
Дом Культуры «Ульба»,
ул. Протозанова, 43

25 мая
г. Караганда

Карагандинский
государственный
медицинский университет,
ул. Гоголя, 40

27 мая
г. Актобе

Западно-Казахстанский
государственный
медицинский университет
им. М.Оспанова,
ул. Маресьева, 68



**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

Организатор:

КОМПАНИЯ



Резолюция Экспертного совета по применению биосимиляров инсулина

12 октября 2015 года,
Алматы, Казахстан

Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна – д.м.н., профессор, академик Нац. Академии наук РК, руководитель Департамента фармакологической экспертизы лекарственных средств НЦЭС РК

Зельцер Михаил Ефимович – д.м.н., профессор, академик Академии профилактической медицины Казахстана

Базарбекова Римма Базарбековна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии КазМУНО, президент Ассоциации врачей-эндокринологов РК

Нурбекова Акмарал Асылловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, главный внештатный эндокринолог МЗСР РК

Шалаханова Зейнеп Сайлауовна – главный внештатный эндокринолог Управления здравоохранения г. Алматы

Аканов Жанай Айканович – к.м.н., доцент, руководитель Центра Диабета при КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Досанова Айнур Касымбековна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии КазМУНО

Токтарова Найля Нурлановна – врач-эндокринолог высшей категории

Жубандыкова Лейла Аминовна – к.м.н., президент Диабетической Ассоциации РК

Стремительное развитие биотехнологии привело к созданию целого направления в медицине и появлению большой группы инновационных оригинальных лекарственных препаратов, позволяющих значительно улучшить качество жизни пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, снизить раннюю потерю трудоспособности и показатели смертности. По прогнозам большинства экспертов, мировой фармацевтический рынок к 2020 году на 40% будет состоять из препаратов биологического происхождения.

Вопросы обращения биотехнологических препаратов стали еще более актуальными в связи с появлением аналогов этих препаратов – биосимиляров. Все это требует более пристального внимания к вопросам регистрации препаратов биологического происхождения, экстраполяции показаний, взаимозаменяемости между оригинальными препаратами и биосимилярами, вопро-

сам безопасности и фармаконадзора.

Цель проведения экспертного совета: рассмотреть пути предупреждения возможных рисков использования биосимиляров в клинической практике, обеспечения безопасности пациентов путем государственного регулирования обращения данной группы препаратов.

Задачи

Выявление основных проблем нормативно-правового регулирования использования биосимиляров с позиций практического здравоохранения.

Определение основных путей совершенствования законодательной базы обращения биосимиляров в РК.

В ходе обсуждения были затронуты вопросы современного состояния оценки биосимиляров в Республике Казахстан (далее – РК), проведен анализ международного и отечественного опыта их использования, а также проблемы, существующие в данной области. Создание рынка биосимиляров призвано повысить доступность высокотехнологичных лекарственных средств.

Участниками заседания было отмечено, что в РК существует система регистрации биотехнологических препаратов и биосимиляров, соответствующая международным требованиям, но в то же время отличающаяся от системы обращения их в других странах-участницах ЕАЭС. В условиях вступления РК в ЕАЭС в целях обеспечения пациентов РК лекарственными средствами гарантированного качества очень важно сохранить существующую систему.

Эксперты считают, что экстраполяция научных и клинических данных по инновационному продукту на его возможные заменители не может быть автоматической. Анализ имеющихся данных свидетельствует о возможности существенных различий фармакокинетических и фармакодинамических свойств аналогов инсулина и их биосимиляров. Биосимилар аналога инсулина может безопасно заменить оригинальный препарат только в том случае, если он имеет сопоставимую вариабельность действия, а его онкогенные и иммуногенные свойства изучены в серьезных клинических исследованиях.

На сегодняшний день в мире проводится работа с целью идентификации биосимиляров. Предпосылкой для этого послужила существующая регистрация биотехнологических препаратов и биосимиляров под едиными международными непатентованными названиями (МНН).

В то же время согласно официальной позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) биосимиляры всегда имеют отличия от оригинальных молекул. Для совершенствования системы фармаконадзора,

мониторинга безопасности биологических продуктов в 2014 году ВОЗ выступила с инициативой о введении дополнительного классификатора биологических препаратов с целью урегулирования регистрации препаратов и отслеживания осложнений на этапе клинического использования. FDA (Food and Drug Administration, USA) в августе текущего года разместило на сайте для обсуждения проект программы «Designation of Official Names and Proper Names for Certain Biological Products» (Официальные названия и собственные имена для биологических продуктов). Для филиграстима, эпопозтина, инфликсимаба и других препаратов различных производителей были предложены цифровые коды.

В настоящее время очевидна необходимость введения в РК специального регулирования обращения биосимиляров, установления комплексных требований к определению их эффективности и безопасности по каждому показанию, осуществления специальных мер по фармаконадзору, особенно в отношении отслеживания иммуногенности в долгосрочном периоде, формирования базы данных по безопасности уже обращающихся и вновь регистрируемых препаратов. Такой подход, зафиксированный в позиции данного экспертного совета, может служить основой для принятия решения о возможности применения и взаимозаменяемости тех или иных биосимиляров аналогов инсулина.

В Республике Казахстан существуют все условия для совершенствования нормативно-правовой базы регистрации и обращения биотехнологиче-

ских лекарственных средств, включая биосимиляры, на основе научно-обоснованного подхода к их экспертизе.

Рекомендации

С целью предотвращения автоматической замены оригинальных препаратов инсулина на биосимиляры рассмотреть вопрос об обязательности указания при их назначении пациенту и МНН, и торговых наименований (или дополнительную кодировку биосимиляров по производителю).

Разработать проект нормативно-правового документа, регулирующего взаимозаменяемость при клиническом использовании биотехнологических препаратов и биосимиляров.

Внести предложение о внесении изменений в «Постановление Правительства Республики Казахстан от 30 октября 2009 года №1729 Об утверждении Правил организации и проведения закупок лекарственных средств...» (Раздел 1, гл. 2, п. 3) – «...при закупке и обращении биотехнологических препаратов и биосимиляров исключить автоматическую замену оригинатора либо его биосимиляра на биомимики/копии, замена оригинатора на биосимилар должна осуществляться с учетом экспертной позиции по взаимозаменяемости».

Постоянно дорабатывать систему фармаконадзора над биопрепаратами с включением новых и усовершенствованных методов анализа характеристик препарата.

Внести информацию по биосимилярам в программы переподготовки и повышения квалификации врачей всех клинических специальностей. ■

Мультидисциплинарный подход к профилактике и лечению периферической полинейропатии и синдрома диабетической стопы

28 октября 2015 года в Алматы состоялось важное событие для медицинского сообщества Казахстана – конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан», на котором врачи самых разных специальностей смогли услышать лекции известных авторитетных ученых Казахстана, а также из ближнего и дальнего зарубежья. Одним из интересных мероприятий в рамках этого конгресса был сателлитный симпозиум, затронувший важную и актуальную проблему профилактики и лечения осложнений сахарного диабета. Несмотря на эндокринологическую направленность данной темы, проблема заинтересовала хирургов, неврологов, семейных врачей. Ученые разных специальностей рассказали о своем собственном видении и знаниях в области осложнений сахарного диабета.

Модератор мероприятия д.м.н., профессор Михаил Ефимович Зельцер отметил, что сахарный диабет (СД) является крайне важной медико-социальной проблемой современности. Заболеваемость СД на земном шаре удваивается каждые 10–15 лет, приобретая характер неинфекционной эпидемии, и остановить рост заболеваемости СД на данный момент не удастся. При этом более 90% пациентов составляют больные СД 2-го типа (СД2). По данным ВОЗ, к 2025 г. количество больных СД составит 380 млн. и 435 млн. – в 2030 г. При этом реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают даже столь удручающие прогнозы статистиков. В Казахстане частота выявления СД в настоящее время превышает среднестатистические мировые значения и составляет 12%, инвалидизация вследствие СД достигла 2,6% в структуре общей инвалидности.

Первым докладчиком выступил Юсупжан Якубович Рахматуллин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

В докладе Рахматуллина была озвучена история болезни пациента, прооперированного специалистами кафедры по поводу синдрома диабетической стопы. Был пригла-



шен пациент, которому задавались самые разнообразные вопросы от аудитории врачей. Диабетическая нейропатия может осложнять течение других хронических осложнений диабета, например, остеоартропатии и трофических язв нижних конечностей. Риск возникновения необходимости ампутации нижних конечностей у больного СД с установленным диагнозом диабетической нейропатии увеличивается в 1,7 раза, а если к перечисленным факторам присоединяются характерные деформации стоп – в 12 раз. Наличие диабетической невропатии, особенно с поражением вегетативных волокон, у больных СД повышает риск летального исхода и служит основным фактором развития диабетической стопы.

ческой стопы.

Синдром диабетической стопы (СДС) объединяет ряд поражений стоп с высоким риском ампутаций нижних конечностей, что ведет к ранней инвалидизации и огромным экономическим затратам на лечение и медико-социальную реабилитацию. Осложненный СДС проявляется полинейропатией, остеоартропатией, ангиопатией, ишемией, коагулопатией, иммунопатией, инфекцией и торможением репаративной регенерации. Ежегодная частота новых случаев образования язвенных дефектов стоп у больных СД составляет от 1 до 4%, а распространенность данной формы СДС – 4–10%. Все это определяет чрезвычайную актуальность проблемы ранней диагностики по-

ражений нижних конечностей и диктует необходимость организации системы специализированной помощи и длительного наблюдения за больными группы высокого риска.

Очень интересным был доклад Салтанат Уалихановны Каменовой, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой неврологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

Профессором Каменовой высказывалось мнение, что с точки зрения этиологии и патогенеза такие постоянные спутники СД2, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, полиневропатия и ряд других синдромов следует считать не осложнениями диабета, а самостоятельной, но коморбидной патологией, близкой диабету по причинам и механизмам развития. Особое внимание обращается на то, что в патогенезе СД2 и коморбидных синдромов первичными патогенетическими факторами являются инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия. Эти факторы не только запускают и поддерживают нарушение углеводного, жирополипоидного, белкового и водно-электролитного обмена, но и оказывают прямое повреждающее действие на ткани, органы и системы. При этом метаболические нарушения являются вторичными, но не второстепенными факторами патогенеза СД2 и коморбидных синдромов. Таким образом, между СД2 и коморбидными синдромами имеются этиологические и патогенетические связи, в результате которых они могут быть и причиной, и следствием друг друга.

Доказано, что непосредственно от самого СД (диабетической комы) умирают не более 1–4% пациентов, тогда как основной причиной летальности при сахарном диабете являются его осложнения. С диабетом ассоциируются артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, ожирение, ретинопатия, нефропатия, гангрена нижних конечностей и другая патология



и поэтому принято считать, что в основе осложнений СД лежит повреждение сосудов. Однако есть мнение, что наиболее частым и самым ранним последствием диабета, по крайней мере СД2, является поражение нервной системы в виде диабетической энцефаломиелопатии, диабетической автономной невропатии и диабетической периферической полиневропатии, которые, будучи самостоятельными клиническими синдромами, одновременно служат предикторами и факторами риска развития другой, ассоциированной с СД2, патологии.

Поражение периферической нервной системы (диабетическая полинейропатия, ДП) относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета. Полинейропатия с тяжелыми проявлениями встречается в 5–10% случаев СД. В среднем частота невропатии среди пациентов с СД составляет около 25%, при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов исследования, исследования вегетативных функций и количественной оценки чувствительности – до 90%.

Полиневропатия при СД характеризуется диффузным поражением

нервных волокон, вовлекающим их независимо от того, в состав какого нерва они структурно входят, и проявляющимся относительно симметричной симптоматикой. В большинстве случаев поражение периферических нервных волокон носит симметричный характер и проявляется потерей чувствительности по типу «носков». На фоне утраты различных видов чувствительности пациенты страдают от болей в нижних конечностях, что является основной жалобой, которая заставляет пациентов обращаться к врачу. При этом потеря чувствительности сопровождается неадекватным восприятием травматических воздействий, атаксией. Результатом многообразных нарушений периферической иннервации является развитие трофических язв нижних конечностей.

Как правило, полинейропатию рассматривают как поздний синдром в течении заболевания, однако ее симптомы могут быть выявлены уже на ранних стадиях СД. Данные о распространенности полинейропатии по разным источникам варьируют в широком диапазоне. Так, по имеющимся данным, частота периферической полинейропатии при СД 1-го типа составляет 13–54%, при СД2 –

17–45%. При манифестации СД у 7% больных уже имеются определенные признаки диабетической нейропатии, через 10 лет от начала заболевания они выявляются у 25% больных, через 25 лет – у 50%. Полинейропатия обнаруживается у 25% больных со стойкой компенсацией обмена веществ, а при декомпенсации СД – у 79% больных. Однако частота полинейропатии зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективности контроля гипергликемии. При удовлетворительном контроле уровня глюкозы в крови частота невропатии через 15 лет от момента развития заболевания не превышает 10%, тогда как при плохом контроле гликемии – увеличивается до 40–50%. С другой стороны, прямая зависимость между тяжестью СД и вероятностью невропатии прослеживается не всегда. Например, тяжелые формы невропатии иногда наблюдаются у пациентов с относительно легким течением СД.

Огромный интерес вызвал доклад профессора Аканова Жанай Айкановича, который рассказал о проблеме сахарного диабета в Республике Казахстан, о стандартах диагностики и лечения. В комплексном лечении ДН при СД2 нужно исходить из того, что она вызвана не только эндокринно-метаболическими нарушениями. Поэтому профилактику и лечение СД 2-го типа и коморбидных синдромов (междисциплинарная проблема) нужно проводить, применяя комплексные меры, осуществляемые медицинскими, социальными и другими специалистами и службами.

Оптимизация уровня глюкозы в крови является основным условием стабилизации и регресса всех проявлений диабетической невропатии, поскольку гипергликемия – основной патогенетический фактор ее развития. На фоне адекватного контроля глюкозы в крови проявления диабетической невропатии могут подвергаться частичному регрессу. Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при лечении СД,

является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). С другой стороны, важно избегать выраженных колебаний уровня сахара в крови, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на нервные волокна. Повторные эпизоды тяжелой длительной гипогликемии при неадекватной инсулинотерапии могут быть причиной появления или усиления полинейропатии. Оптимизация контроля гипергликемии безусловно, необходима, хотя она не решает всех проблем. В связи с этим сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на различные звенья патогенеза диабетической невропатии.

При любом тяжелом соматическом и/или длительно текущем соматическом заболевании, особенно при его декомпенсации, развиваются нарушения в обмене водорастворимых витаминов (тиамина, пиридоксина, рибофлавина, никотиновой и пантотеновой кислот) и соответствующих коферментов (тиаминпирофосфата, НАД, кофермента А и др.). Поэтому важным этапом лечения является патогенетическая терапия, которая подразумевает назначение нейротропных витаминов в комбинации с препаратами альфа-липовой кислоты.

Подводя итоги заседания, Михаил Ефимович Зельцер подчеркнул, что важнейшим условием организации эффективной помощи больным с СДС является мультидисциплинарный подход с организацией работы специализированных кабинетов и отделений «Диабетическая стопа». Именно кабинеты «Диабетическая стопа» в качестве первичного звена должны заменить систему первичной хирургической помощи на базе поликлиник, не соответствующих современным требованиям. Второе звено специализированной комплексной помощи больным с поражениями нижних конечностей должно быть представлено специализированными отделениями на базе центров, обладающих возможностями мультидисциплинарной

диагностической и лечебной помощи. По мировому опыту известно, данная модель организации системы специализированной помощи больным с СДС позволяет снизить частоту высоких ампутаций на 62% (с 7,4 до 2,8 на 100 тыс. человек в общей популяции), а также общей частоты ампутаций на 40,3%.

Учитывая формат и название мероприятия, все докладчики упомянули в своих выступлениях о своем личном опыте применения препаратов компании Фармак – Диалипон Турбо (тиоктовая кислота) и нейровитамине Витаксон (бенфотиамин, В₆, В₁₂).

Диалипон Турбо (препарат тиоктовой или альфа-липовой кислоты). Тиоктовая кислота состоит из липоамидной группы пирувата и α-кетоацидодегидрогеназного комплекса и является естественным кофактором пируватдегидрогеназного комплекса, который связывает ацильные группы и переносит их из одной части комплекса в другую. Главное значение этого вещества как биокатализатора энергетического обмена основывается на коэнзимной функции альфа-липовой кислоты относительно ключевых ферментов цикла Кребса. Альфа-липовая кислота активирует митохондриальные ферменты и таким образом противодействует потере энергии, которая имеет место при сахарном диабете: повышается окисление глюкозы, тормозятся глюконеогенез и кетогенез. Альфа-липовая кислота является мощным липофильным антиоксидантом. Накапливаясь в нервных волокнах, она снижает содержание свободных радикалов, увеличивает эндоневральный кровоток, нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки, улучшает эндотелиальную функцию, снижает уровень общего холестерина, увеличивает антиатерогенную фракцию липопротеинов высокой плотности. Как антиоксидант альфа-липовая кислота предотвращает повреждение организма свободными радикалами. В настоящее время, это соединение активно используется в комплекс-

Витаксон

Vitaxon

Новая ЖИЗНЬ нервных КЛЕТОК



- Оказывает благотворное влияние на течение воспалительных и дегенеративных заболеваний нервной системы и двигательного аппарата
- Устраняет дефицит витаминов В₁ и В₆

Фармак®



Лекарственная форма

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой бенфотиамина 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 100 мг

Фармакологические свойства

Бенфотиамин является жирорастворимым веществом, чем объясняется его высокая степень проницаемости. Выводятся из организма с мочой.

Пиридоксина гидрохлорид максимальные уровни в крови достигаются в течение 1,5 часа. Нейротропные витамины группы В (В1 и В6) оказывают благотворное влияние на течение воспалительных и дегенеративных заболеваний нервов и двигательного аппарата. Они обладают анальгетическим свойством, способствуют улучшению кровообращения и нормализуют работу нервной системы.

Принимает участие в основных процессах углеводного обмена.

Витамин В6 участвует в образовании физиологически активных аминов (например, адреналина, гистамина, серотонина, допамина, тирамина), а также в различных процессах расщепления и синтеза аминокислот.

Показания к применению

Симптоматическая терапия заболеваний нервной системы различного происхождения:

- невриты
- невралгии
- полинейропатии (диабетическая, алкогольная)
- миалгии
- корешковые синдромы
- ретробульбарные невриты
- герпетические поражения (опоясывающий лишай)
- парезы лицевого нерва
- дефицит витаминов В1, В6.

Способ применения и дозы

Принимают внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

1 таблетка 3 раза в сутки.

Курс лечения длится не меньше месяца.

Побочные действия

тошнота, рвота, кожная сыпь и/или зуд

Противопоказания

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Пиридоксин несовместим с препаратами, содержащими леводопу, циклосерином, Д-пеницилламином, эпинефрином, норэпинефрином, сульфонидами, которое снижает эффект пиридоксина.

Бенфотиамин несовместим с окислителями и щелочными соединениями, с фенобарбиталом натрия, рибофлавином, бензилпенициллином, глюкозой и метабисульфитом, поскольку инактивируется в их присутствии. При применении с этанолом снижается всасывание тиамин. Антациды замедляют всасывание тиамин.

Особые указания

Следует с осторожностью назначать для пациентов с тяжёлой и острой СН.

Во время приема Витаксона не рекомендуется прием поливитаминов, имеющих в составе витамины группы В.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

ПАО «Фармак»

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ПАО «Фармак», Украина

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Республика Казахстан, 050009

г. Алматы, ул. Амангельды 59 а,

БЦ «Шартас», 9 этаж

Тел./факс: +7 727 267 64 63

E-mail: a.liadobruk@gmail.com

Перед применением препарата ознакомьтесь с инструкцией

PK-ЛС-5№019877 от 06.05.2013

Разрешение №КЗ44ВВ00000263 от 07.07.2014

ной терапии полинейропатии. Кроме того, в литературе появились отдельные сообщения об эффективности препаратов альфа-липоевой кислоты при лечении нейропатических трофических язв нижних конечностей у больных СД.

Впервые использовать α -липоевую кислоту для лечения диабетической полинейропатии начали клиницисты Германии в 1966 г. В настоящее время эффективность ее применения при данном заболевании доказана в ходе многочисленных крупномасштабных исследований – ALADIN I–III, DEKAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN II. Мета-анализ результатов этих испытаний, включающий данные 1258 больных СД, с высокой степенью достоверности показал, что кратковременное внутривенное введение 600 мг/сут. тиоктовой кислоты в течение 3 недель уменьшает выраженность симптомов диабетической полинейропатии, а пероральный прием препарата в течение 4–7 мес. – диабетической полинейропатии и кардионейропатии. Данные об эффективности и профиле безопасности позволяют рассматривать α -липоевую кислоту как препарат первой линии патогенетически ориентированной терапии диабетической полинейропатии.

Важным является тот факт, что Диалипон Турбо относится к группе тиоловых антиоксидантных препаратов, способных активировать процессы биосинтеза восстановленного глутатиона – основного компонента систем детоксикации и антирадикальной защиты. Альфа-липоевая ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, адгезивных молекул и препятствует адгезии лимфоцитов к эндотелию сосудов. Следовательно, препараты α -липоевой кислоты обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами.

Основным преимуществом препарата Диалипон Турбо стала совершенно новая, готовая, не требующая предварительного разведения, форма тиоктовой кислоты. Предназначена эта готовая форма для лечения больных с полинейро-

патией, как диабетического, так и токсического генеза (алкоголь, другие токсические агенты).

Витаксон тоже эффективно устраняет оксидативный стресс и положительно влияет на морфологию и функцию нейронов и нервных проводников, благоприятно действует на различные дегенеративные и воспалительные процессы, происходящие в нервной ткани и мышцах. Они оказывают дополнительное обезболивающее действие, способствуют улучшению кровообращения и улучшают процесс кроветворения и работу нервной системы. **Витамин В₁** – важное вещество в метаболизме человека. В процессе метаболизма происходит фосфорилирование с синтезом тиаминдифосфата и тиаминтрифосфата, являющихся био-

мает непосредственное участие в химическом синтезе аминов (таких как серотонин, тирамин, дофамин и гистамин), которые играют важную роль как в анаболических, так и в катаболических реакциях обмена веществ, а также в реакциях синтеза и расщепления аминокислот. Витамин В₆ также участвует в 4-х различных реакциях триптофанового метаболизма. Также этот витамин является катализатором при синтезе аминокетoadениновой кислоты. **Витамин В₁₂** жизненно важен для протекания реакций метаболизма в клетках. Он воздействует на процесс кроветворения, участвует в синтезе холина, креатинина, метионина, нуклеиновых кислот, а также в высоких дозах имеет противоболевой эффект.

При диабетической невропатии



логически активными веществами. Тиаминдифосфат в качестве кофермента участвует в углеводном обмене, а также в метаболизме нервной ткани, влияя на скорость проведения электрического импульса в нервной ткани. При нехватке этого витамина происходит избыточное накопление в тканях продуктов метаболизма, в первую очередь пировиноградной и молочной кислот, что неизбежно приводит к расстройствам деятельности как центральной, так и периферической нервной системы. **Витамин В₆** в форме пиридоксаль-5'-фосфата является ферментом, участвующим в неокислительном метаболизме аминокислот. Этот витамин прини-

тиамин (витамин В₁), как и другие витамины группы В, применяется уже десятилетиями. Механизм действия тиамин может быть связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и КПП, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии. Тормозя гликирование белков, тиамин и его активный метаболит – тиаминпирофосфат – могут блокировать развитие невропатии у больных СД и способствовать регрессу уже существующего поражения нервных волокон. Тиаминпирофосфат выступает в роли кофермента в процессах окислительного фосфорилирования и способствует оптимальной утилизации глюкозы,

что также может объяснять нейропротекторный эффект тиамин. За счет активации тиамином транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции.

Недостаточная эффективность применявшихся ранее препаратов тиамин объяснялась, среди прочего, тем, что он является водорастворимым соединением и его всасывание в кишечнике происходит за счет активного транспорта, возможности которого ограничены. Поэтому при увеличении дозы препарата сверх определенной величины отмечается насыщение, и в дальнейшем концентрация препарата в крови увеличивается незначительно – за счет малоэффективной диффузии. Более того, являясь водорастворимым соединением, тиамин плохо проникает сквозь мембрану нейронов, и поэтому в нейронах создается очень низкая внутриклеточная концентрация препарата.

Введение в практику жирорастворимых производных тиамин, прежде всего бенфотиамин, открыло новые перспективы в лечении диабетической полиневропатии. Степень всасывания бенфотиамин в кишечнике существенно выше, причем количество всосавшегося препарата пропорционально принятой внутрь дозе. При приеме бенфотиамин терапевтическая концентрация препарата в крови поддерживается дольше, чем при приеме традиционных препаратов. Кроме того, бенфотиамин значительно лучше проникает через гематоневральный барьер и, накапливаясь в более высокой концентрации внутри клетки, быстрее преобразуется в тиаминпирофосфат, являющийся общим активным метаболитом различных производных тиамин. В недавнем плацебо-контролируемом исследовании BENDIP было показано, что применение бенфотиамин в дозе 600 мг/сут. в течение 6 нед. приводит к достоверному снижению оценки по шкале NSS (Neuropathy Symptom Score), оценивающей выраженность симптомов полиневропатии,

при исключительно низкой частоте нежелательных явлений. Таким образом, применение бенфотиамин рассматривается многими авторами как важный элемент патогенетической терапии диабетической невропатии, который может способствовать регрессу болевого синдрома, нарушений чувствительности, вегетативных проявлений невропатии.

Известно, что при совместном введении витамина В₁ и витамина В₆ наилучшее их усвоение происходит при избыточном по сравнению с пиридоксином введении тиамин. В то же время возможны ситуации нерационального применения витамин, в частности группы В. Так, например, витамин В₁ не следует вводить парентерально с витаминами РР, С, В₁₂, В₆, салицилатами, тетрациклином, симпатомиметиками, гидрокортизоном, т.к. он образует неактивные комплексы с фуросемидом, пенициллинами, стрептомицином, аминогликозидами, АТФ. Однако в сбалансированных поливитаминных комплексах рациональные взаимодействия витамин учитываются.

Эффективной комбинацией витамин группы В является препарат Витаксон. Препарат выпускается в виде таблеток (30 таблеток в упаковке) и в инъекционной форме (раствор для в/м инъекций в ампулах по 2 мл, в упаковках по 5 или 10 штук). Каждая таблетка Витаксона содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин гидрохлорида. Каждая ампула раствора для инъекций Витаксон содержит 50 мг/мл тиамин гидрохлорида, 50 мг/мл пиридоксин гидрохлорида и 0,5 мг/мл цианкобаламина. Препарат показан к применению в комплексной терапии таких заболеваний, как невропатическая боль, вызванная полиневропатией (в т.ч. диабетической и алкогольной); невриты и невралгии (невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, межреберная невралгия); болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (дорсалгия, люмбоишиалгия, плексопатия, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника). Вита-

мин В₁, В₆ и В₁₂, входящие в состав препарата Витаксон, являются нейротропными, обеспечивают физиологическую структуру и функцию нервных клеток и препятствуют их повреждению при соматических заболеваниях.

Раствор Витаксона вводят, соблюдая стандартные рекомендации для в/м инъекций. В целях быстрого достижения высоких плазменных концентраций при тяжелых и острых болевых состояниях в течение первых дней препарат вводят по 2 мл/сут. При легких формах патологии или после уменьшения болевого синдрома прием препарата можно сократить до 2 мл, инъекцируемых в/м с перерывом в 1 день. Стандартный курс инъекционной терапии составляет 1 мес. Затем возможен переход на прием пероральной формы препарата – по 1 таблетке 1–3 раза в сутки.

Витаминотерапию обычно сочетают с применением антиоксидантных препаратов тиоктовой кислоты.

Таким образом, альфа-липоевая кислота и витамин группы В при применении их в терапевтических дозах с учетом рассмотренных механизмов действия могут быть эффективно использованы как в составе патогенетической терапии, направленной на коррекцию основных механизмов, при лечении полинейропатий, так и для профилактики развития СДС и его лечения. Включение этих компонентов в медикаментозное лечение полинейропатий и СДС способствует повышению эффективности и безопасности лекарственной терапии.

В заключение отметим, что диагностика, профилактика и лечение ДН и СДС стоят в ряду самых актуальных и сложных вопросов, связанных с СД. И главным условием эффективной профилактики и лечения этих состояний является объединение усилий медиков разных специальностей, т.е. междисциплинарный подход, но при этом необходимо также активное участие социальных служб, родственников, друзей диабетиков и, конечно, самих больных СД. ■

Материалы конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», мастер–класс на тему: Преимущество интенсивного контроля гликемии в снижении риска СС осложнений у пациентов с СД 2 типа проходил 29 октября 2015 года.



Нурбекова А.А.
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Сахарный диабет (СД) 2 типа – не только медицинская, но и социальная проблема, поскольку у пациентов с СД 2 типа наблюдается ранняя смертность, развиваются микро- и макрососудистые осложнения диабета. Кроме того, бремя заболевания достаточно затратно и занимает значимую долю в бюджетах здравоохранения различных стран. Согласно данным IDF (издание 6, 2014 г.), в мире насчитывается 387 млн. больных СД 2 типа, или примерно 7% населения планеты, из которых более 80 млн. – с осложнениями СД. В Казахстане на конец сентября 2015 года, согласно Национальному регистру пациентов с СД, насчитывается 268 711 больных, что соответствует 1,5% населения страны, при этом СД 2 типа зарегистрирован у 252 719 пациентов. Кроме того, наблюдается опасная тенденция роста заболеваемости СД 2 типа среди детей и подростков (рост более 55% за 9 мес. 2015 года). Большой проблемой остается низкая выявляемость и регистрация пациентов с впервые выявленным СД.

По данным программы ДИА-СКРИН [Базарбекова Р.Б., 2011], у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа средний уровень гликированного гемоглобина HbA1c составлял 8,5%. В проекте ДИАКОН-ТРОЛЬ у пациентов с СД 2 типа, которые получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) в течение нескольких лет, был выявлен недостаточный контроль заболевания – уровень HbA1c составил более 9%. Отметим, что на закуп сахароснижающих препаратов в Республике Казахстан в 2014 году из республиканского бюджета было выделено более 8 млрд. тенге, однако

несмотря на это у большинства пациентов не достигается удовлетворительный метаболический контроль СД.

В 2013 году Международная федерация диабета (IDF) представила Консенсус по лечению СД 2 типа (рис. 1). Согласно Консенсусу, лечение СД 2 типа основано на изменении образа жизни: планировании питания и физической активности. Отличие консенсуса IDF 2013 г. от предыдущих заключается в том, что он учитывает возможности каждой страны. Подчеркивается, что с момента постановки диагноза лечение СД следует начинать с назначения метформина.

При наличии противопоказаний или непереносимости метформина существует альтернативный вариант – назначение производных сульфонилмочевины (СМ). Нередко (в ≈85% случаев) терапию СД приходится начинать с комбинации двух препаратов – метформина и производного СМ.

Существует и другой совместный Консенсус Американской Диабетической Ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (ADA/EASD), обновленный в 2015 году, особенностью которого является индивидуальный подход к лечению пациентов. Этой же тактики придерживается

и Алгоритм Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ), определяющий индивидуальные целевые значения HbA_{1c} при СД 2 типа с учетом возраста, наличия осложнений, риска гипогликемий и ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ). Чем моложе пациент, чем меньше у него осложнений, тем амбициозней должны быть цели лечения: HbA_{1c} ≤6,5%; для пожилых пациентов – <7,5%; а при наличии осложнений – <7,0% у молодых, <8,0% у пожилых пациентов. Помимо контроля гликемии (уровень тощачковой гликемии <7,0 ммоль/л, пик постпрандиальной глюкозы через 2 часа после приема пищи <10 ммоль/л), у пациентов с СД необходимо контролировать артериальное давление (целевой уровень <140/85 мм рт.ст. в случае безопасного его достижения) и уровень липидов крови (холестерин ЛПНП <2,59 ммоль/л, для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – <1,8 ммоль/л; ЛПВП у мужчин >1,04 ммоль/л; у женщин >1,3 ммоль/л; триглицериды <1,7 ммоль/л) [Консенсус РАЭ, 2015].

При разработке многих Консенсусов по лечению СД 2 типа были учтены результаты исследований ADVANCE и ACCORD, завершившихся в 2008 году. В обоих исследованиях рассматривалось влияние интенсивного контроля на исходы лечения СД 2 типа, однако в них были использованы разные подходы терапии. Так, в ADVANCE, продолжавшемся 4,5 года, применялся прогрессивный подход с целью снижения HbA_{1c} ниже 7% и у большинства пациентов к концу исследования он достиг 6,5%. В ACCORD был использован агрессивный подход к терапии СД, уровень гликемии снижался быстро и в течение 6 месяцев HbA_{1c} достиг 6,4%. Таким образом, в обоих исследованиях были достигнуты приблизительно одинаковые целевые уровни HbA_{1c}, но результаты терапии отличались, что было связано с разными терапевтическими подходами. Так, в ADVANCE сердеч-



Рисунок 1. Консенсус IDF по лечению СД, 2013



Рисунок 2. Дизайн исследования ADVANCE

но-сосудистая смертность снизилась на 12%, в то время как в ACCORD она выросла до 35%.

В исследовании ACCORD (агрессивный подход) ПССП назначались по усмотрению доктора, титрование дозы проводилось в соответствии с рекомендациями ADA/EASD 2006 года, целевой уровень HbA_{1c} составил <6%.

Исходные характеристики были следующие:

- Средний HbA_{1c} 8,3%
- Средний возраст больных 62,2 года
- Средняя продолжительность диабета 10 лет
- Средний ИМТ 32,2 кг/м².

Применялась интенсивная сахароснижающая терапия:

- Метформин (95%)
- Инсулинотерапия (77%), в том числе ранняя интенсив-

ная

- Препараты СМ (глимепирид 78%)
- Тиазолидинионы (70%).

В результате подобного подхода наблюдалось значимое и очевидное увеличение общей (+22%) и сердечно-сосудистой смертности (+35%) [NEGM, 2008; 358; 24: 2545–2559]. Поэтому исследование было досрочно прекращено. Эксперты указывали: «Данные испытания ACCORD вызывают озабоченность. Группа советует больным диабетом продолжать поддерживать хороший контроль глюкозы крови и проконсультироваться со своим врачом» (Александрия, Виргиния, США, 6 февраля, 2008).

Совершенно противоположными оказались результаты исследования ADVANCE. Целью

исследования было определено влияние интенсивного контроля гликемии и АД на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов СД 2 типа и АГ (рис. 2).

Исследование проводилось по инициативе австралийских ученых в 215 центрах в 20 странах и охватывало 11 140 пациентов. До исследования пациенты получали всю необходимую современную терапию СД 2 типа и АГ. В группе контроля (плацебо) пациенты продолжали получать всю современную терапию АГ и СД 2 типа, а в группе интенсивного контроля – Нолипрел® форте/Нолипрел® Би-форте (антигипертензивная ветвь) и Диабетон® MR (гликемическая ветвь). Титрование Диабетона® MR проводилось по усмотрению доктора, который руководствовался своим опытом, четких алгоритмов по снижению гликемии не было. Достижение целевого уровня HbA1c ниже 7% при лечении Диабетон® MR происходило постепенно. В группе интенсивного контроля в гликемической ветке уровень HbA1c достиг 6,5% и находился на целевом уровне на протяжении 4,5 лет в отличие от группы контроля, в которой уровень HbA1c достиг 7,3%. Разница между группами в уровне HbA1c составила 0,8%.

В течение 5 лет интенсивного контроля отмечалось эффективное снижение гликемии. При этом, чем выше был исходный уровень гликемии, тем в большей степени к концу исследования отмечалось ее снижение и тем выше требовалась доза Диабетона® MR. Следует обратить внимание на то, что к концу исследования 70% пациентов получали Диабетон® MR в дозе 120 мг, что в последующем и послужило предпосылкой создания новой дозы Диабетона® MR 60 мг (рис. 3).

Значимыми оказались и результаты по почечным осложнениям. Наблюдались значительные снижения новых случаев альбуминурии (-60%), макроальбуминурии (-30%) и числа случа-

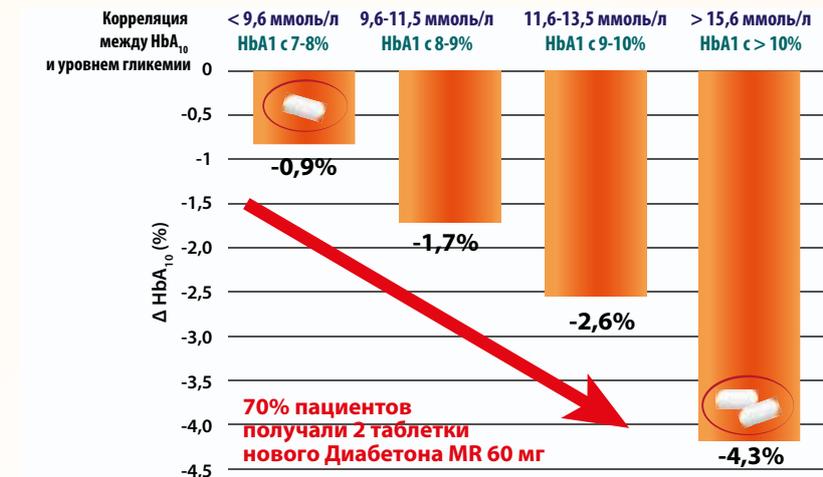


Рисунок 3. ADVANCE: эффективное снижение гликемии

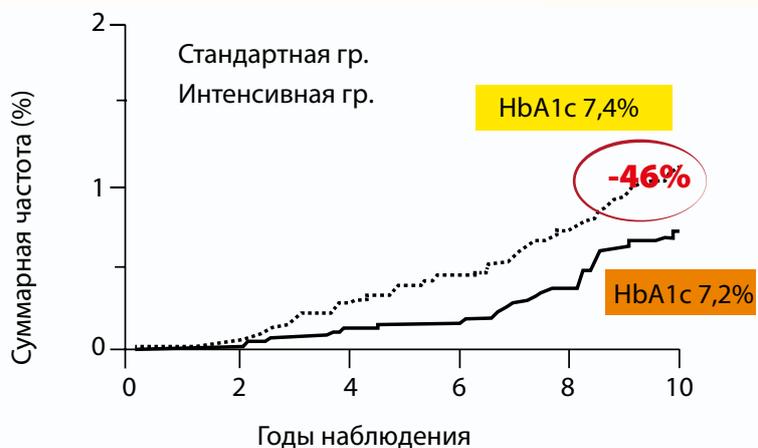


Рисунок 4. Терминальные стадии почечных осложнений

ев терминальной стадии почечного заболевания (-65%). На фоне приема Диабетона® MR 62% пациентов достигли регресса диабетической нефропатии, у 57% – уровень альбуминурии вернулся к норме (ADVANCE Collaborative group) [N. Engl. J. Med, 2008; 358; 2560–2572].

По истечении 5 лет после статистической обработки данные исследования были неоднократно опубликованы. По результатам исследования ADVANCE были определены новые целевые значения HbA1c ниже 7%, которые имеют актуальность и сейчас. Сделано заключение, что при использовании Диабетона® MR и Нолипрела® форте при прогрессивном подходе лечения снижается риск ССО.

После окончания исследования ADVANCE пациенты вернулись к врачам в условия обычной

амбулаторной практики. Интенсивная терапия не проводилась, пациенты лечились по усмотрению доктора. Наблюдение за 8494 пациентами с АГ и СД было продолжено в исследовании ADVANCE ON еще в течение 5 лет, что в общей сложности составило 10 лет наблюдений (Zoungas S. et al; ADVANCE ON Collaborative Group) [N. Engl. J. Med., 2014; 371 (15): 1392–1406]. Целью этого обсервационного исследования была оценка влияния интенсивного контроля гликемии и АГ на прогноз при долгосрочной терапии. Первичной конечной точкой были все случаи смерти, макрососудистые события; вторичной точкой – микро-, макроваскулярные события, кардиоваскулярная смертность.

На протяжении 10 лет наблюдения отмечалось значительное и выраженное снижение терми-

нальных почечных осложнений в интенсивной группе гликемической ветви, в которой пациенты первые 5 лет получали терапию Диабетом® MR в отличие от группы контроля (плацебо). Отмечено, что несмотря на потерю разницы в снижении HbA1c, достигнутой за 5 лет интенсивной терапии, тенденция к большему снижению гликемии сохранялась в группе интенсивной терапии Диабетом® MR (рис. 4).

Несмотря на то, что пациентам уже не проводилась интенсивная сахароснижающая терапия, была очевидной тенденция к снижению кардиоваскулярной смертности на 3% (рис. 5).

Таким образом, в исследовании ADVANCE ON были сделаны выводы[^]

Большая часть преимуществ у пациентов была достигнута за счет раннего и интенсивного контроля диабета в период проведения исследования ADVANCE.

Сохранение этих преимуществ может отражать результат структурных изменений в эндотелии сосудов и миокарде при использовании Диабетона® MR в группе интенсивного контроля гликемии с самого начала исследования (John Chalmers, Институт Джорджа, Университет Сиднея).

В чем же особенность препарата Диабетон® MR? Диабетон® MR pH нейтрален. Кроме того, препарат имеет в своей основе уникальный гидрофильный матрикс, запатентованный до 2028 года. Матрикс состоит из двух типов волокон гипромеллозы – высокой и низкой плотности, которые при контакте с содержимым желудочно-кишечного тракта набухают и желируются с образованием геля (рис. 6).

При этом процесс высвобождения активного вещества носит **ступенчатый характер**. Первоначально при контакте с гастроинтестинальным содержимым мгновенно высвобождается поверхностная фракция



Рисунок 5. Кардиоваскулярная смертность

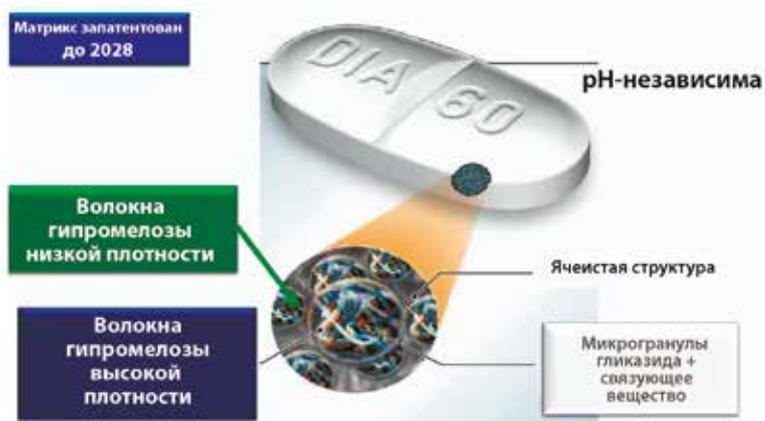


Рисунок 6. Особенность гидрофильного матрикса Диабетона® MR

активного вещества. Далее жидкость диффундирует в матрикс, который набухает и, растворяясь, превращается в гель, куда проникает активное вещество. Гель проходит по кишечнику, не разделяясь на фрагменты, и замедляет всасывание активного вещества. Скорость этого процесса регулируется посредством замедления проникновения растворителя внутрь таблетки и продления длительности за счет постепенного отщепления активных молекул. Соотношение концентраций двух типов гипромеллозы различной вязкости в оригинальном, запатентованном компанией «Сервье» матриксе, позволяет обеспечить необходимый профиль высвобождения гликазида, соответствующий циркадному гликемическому профилю пациентов с СД 2 типа. Максимальная концентрация

препарата отмечается в дневное время с постепенным снижением в ночной период. В результате постепенное всасывание Диабетона® MR позволяет обеспечить **эффективный 24-часовой контроль гликемии** при однократном приеме препарата. Кроме того, таблетка Диабетона® MR делимая, что означает возможность подобрать для пациента любую дозу от 30 до 120 мг в зависимости от уровня гликемии.

Таким образом, при выборе тактики лечения СД 2 типа врачу следует опираться на национальные и международные клинические протоколы и руководства, основанные на принципах доказательной медицины, полученные в ходе крупных многоцентровых исследований, а также и на свой клинический опыт, учитывая при этом индивидуальные особенности пациента. ■

АГ и СД 2 типа – опасный дуэт



Мукатова А.М.

Казахский медицинский университет непрерывного образования (КазМУНО), г. Алматы

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) представляют собой серьезную проблему для здравоохранения, так как при этом наблюдается высокая летальность, ранняя инвалидизация вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность АГ среди взрослого населения в мире составляет от 30 до 40%, а СД – от 5% до 8% с высокими уровнями недиагностированного диабета (от 40% до более 60%). По данным Mancía G. и др. (J Hypertens 2005; 23: 1575–158), 82% пациентов с СД в Европе имеют АД выше 140/90 мм рт.ст.

В эпидемиологических исследованиях АГ и СД2 рассматриваются как взаимосвязанные патологии: около 70–90% больных СД2 страдают одновременно и АГ. Доказанным фактом является то, что ассоциация СД и АГ существенно увеличивает риск неблагоприятных исходов. СД является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. При сочетании сахарного диабета и АГ риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 2–3 раза, а риск инсульта – в 2 раза (рис. 1).

Каковы особенности пациентов, имеющих одновременно СД 2 типа и АГ?

Многими исследованиями доказана важность эффективного контроля сердечно-сосудистых осложнений, уровень которых всегда достаточно высок (в 3–5 раз выше), для чего необходимо снижение АД, 24-часовой контроль и защита от ССО.

Рекомендуемый целевой уровень АД у больных СД ниже, чем у больных без диабета, поскольку, как правило, они имеют осложнения, и составляет <130/80 мм рт.ст., но достигается он только у 3,8% пациентов, при этом с помощью монотерапии далеко не всегда удается

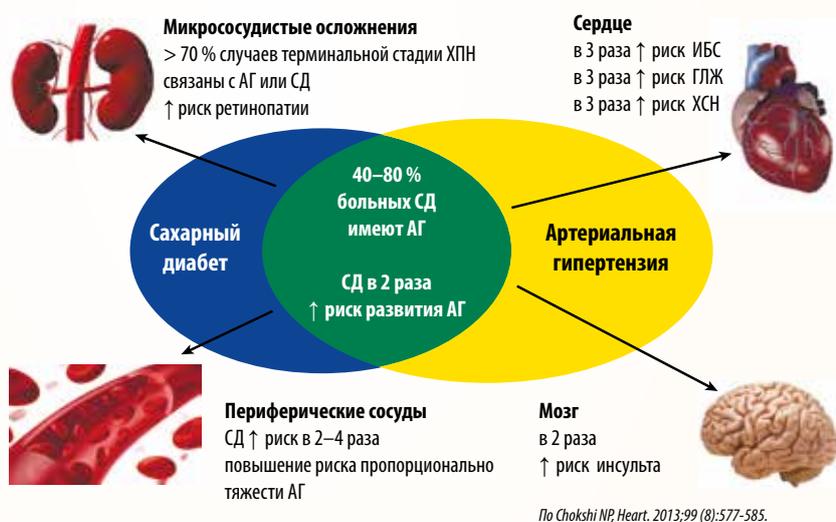


Рисунок 1. Взаимосвязь СД и АГ

достичь заданного уровня АД. Поэтому больные с СД 2 типа нуждаются в комбинированной гипотензивной терапии чаще, чем больные без диабета. Особенности пациентов с АГ и СД2:

- необходима комбинация 2–3 препаратов, без затраты времени на подбор и замену монотерапии;
- специфический профиль АД: вариабельность днем, высокое АГ ночью, резистентная утренняя гипертензия, в связи

с чем необходим круглосуточный контроль.

Поэтому целью лечения АГ и СД 2 типа является максимальное снижение риска ССО и смертности по этой причине. Для достижения этой цели необходимо добиваться:

- снижения АД до целевого уровня 130–139/80–89 мм рт.ст. у всех пациентов;
- снижения АД до целевого уровня <130/80 мм рт.ст при сочетании АГ с поражением почек;

- коррекции всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение);
- предупреждения или замедления темпов прогрессирования и/или уменьшения пораженных органов-мишеней;
- лечения ассоциированных и сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, СД и т.д.

Для решения поставленных целей в лечении АГ у больных СД можно выбрать любую комбинацию из препаратов 5 классов, а именно – диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, БРА (блокаторы рецепторов ангиотензин II) и β -блокаторы. Вопрос состоит в том, какая из комбинаций может обеспечить максимальные преимущества в лечении этих больных. На что же следует обратить внимание при выборе комбинированной терапии?

Британское руководство 2011 рекомендует при выборе диуретиков предпочесть индапамид или хлорталидон, но не гидрохлортиазид. Основанием такого выбора могли послужить данные исследований – ADVANCE, PROGRESS – в которых при использовании индапамида было достигнуто снижение общей и СС смертности, риск инсульта. В отличие от исследования ACCOMPLISH, где для лечения АГ использовался гидрохлортиазид, отмечалось увеличение риска СС событий и инсульта, прогрессирования нефропатии.

В исследовании DiNicolantonio J.J. (Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? Expert Opin Pharmacother. 2012; 13: 807–81) было показано, что по сравнению с ГХТЗ лечение индапамидом имеет ряд преимуществ:

- более эффективно снижает АГ (-29 мм рт.ст),
- снижает агрегацию тромбоцитов и оказывает нефропротективный эффект,
- почти в 4 раза более длительно действует,
- снижает АД в основном за счет вазодилатации,



Рисунок 2. Алгоритм принятия решения

Таблица 1. ADVANCE: иАПФ и БАР в снижении поражения почек

иАПФ vs. плацебо		БРА vs. плацебо	
Конечные точки	Относительный риск		
Развитие микро- или макроальбуминурии	-29% (p=0,0037)	-10% недостоверно	
Общая смертность	-16% (p=0,017)	-12% недостоверно	

- обладает метаболической нейтральностью в отношении липидного профиля, глюкозы,
- обладает высокой липофильностью,
- минимально изменяет содержание Na^+ и K^+ .

В исследовании PROGRESS было показано, что индапамид значительно снижает риск инсульта и сосудистой смертности (43 и 28%, соответственно), в то время как ГХТЗ их увеличивает (ACCOMPLISH).

Также убедительные данные были получены в исследовании ADVANCE (ADVANCE Collaborative Group. Eur Heart J. et al. Lancet. 2007; 370: 829–840). Следует отметить, что ADVANCE – самое крупномасштабное исследование с участием больных СД 2 типа (n=11 140), в антигипертензивной ветви которого больным назначали оригинальную фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида (Нолипрел® форте/Нолипрел® Би-форте) или плацебо в дополнение к стан-

дартной терапии. Оценивалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на риск микро- и макрососудистых заболеваний у больных СД 2 типа. В исследовании ADVANCE впервые у больных с СД 2-го типа было достигнуто одновременное снижение риска почечных событий и общей и сердечно-сосудистой смертности на 14 и 18% соответственно.

Кроме того, в систематическом Кохрейновском обзоре 2012 (Cochrane Database of Systematic Reviews 2012. Issue 12. Art. No CD004136. DOI: 10.1002/14651858. CD004136 pub3) наглядно показано, что в отличие от БРА только ингибиторы АПФ достоверно снижают риск развития микро- и макроальбуминурии на 29% (p=0,0037) и общую смертность на 16% (p=0,017) (рис. 3).

В состав Нолипрела®Би-форте входят два компонента с суточным действием – периндоприл и индапамид, что и объясняет стойкий антигипертензивный эффект 24 часа,

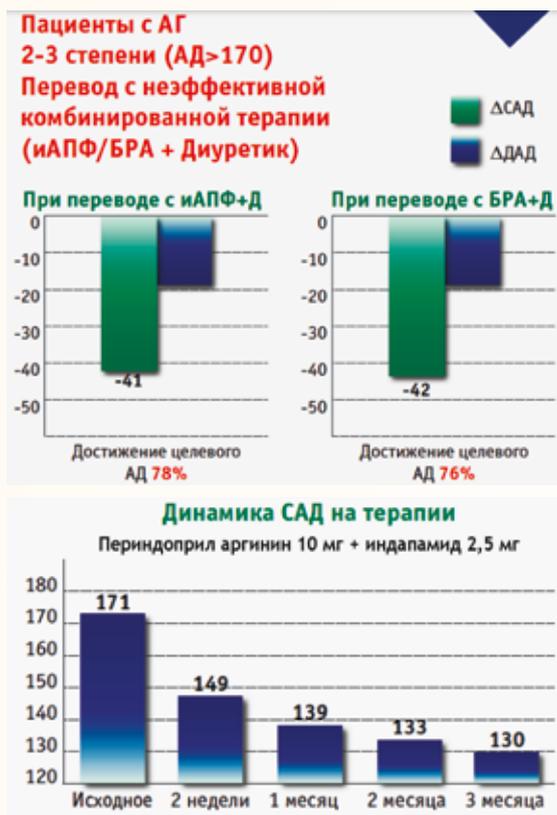


Рисунок 3. Результаты исследования ФОРТИССИМО

в отличие от гидрохлортиазида в составе других комбинаций. Качество суточного контроля АД напрямую связано с риском сердечно-сосудистых осложнений, особенно в ночные и ранние утренние часы.

В исследовании ФОРТИССИМО (РФ) были продемонстрированы преимущества фиксированной полноразовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида (Нолипрел®Би-форте) в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии (рис. 4).

Нолипрел®Би-форте обеспечил мощный антигипертензивный эффект пациентам с артериальной гипертензией, снижение САД в среднем на 41 мм рт.ст. и достижение целевого АД у большинства больных (8 из 10) уже к 3 месяцу лечения.

По данным исследования ФОРТИССИМО, назначение фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида в дозах 10 мг и 2,5 мг соответственно (Нолипрел®Би-форте) у 2120 больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией вместо свободных или фиксированных комбинаций ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II с диуретиком гидрохлортиазидом привело к значительному снижению АД и достижению его целевого уровня у 84% больных. Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида оказалась

эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретиков). Успех ФОРТИССИМО связан как с высокой антигипертензивной эффективностью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида, так и с преодолением терапевтической инертности и упрощением схемы лечения. В случаях, когда у пациента на фоне приема иАПФ с ГХТ остается высокое АД, переведите его на Нолипрел®Би-форте, что позволит дополнительно снизить САД. При этом, градиент снижения будет зависеть от исходных цифр. САД дополнительно снизится на 45 мм рт.ст. при 3 степени АГ.

При сравнении эффективности разных комбинаций у пациентов с АГ и диабетом была выявлена высокая эффективность Нолипрел®Би-форте. Так, в исследованиях, по данным разных авторов, комбинации рамиприла/ГХТ, лизиноприла/амлодипина, валсартана/ГХТ снижали АД на 19 мм рт.ст., 21 мм рт.ст. и 26 мм рт.ст., соответственно, в отличие от Нолипрел®Би-форте, снизившего АД на 52 мм рт.ст.¹ в исследовании ПРАКТИК у пациентов с АГ и СД 2 типа (Сиренко Ю.Н., Маньковский Б.Н. «Артериальная ги-

пертензия» 4 (24). Исследование ПРАКТИК. 2012, 9–23).

По результатам долгосрочного исследования ADVANCE ON (10 лет) наблюдалось снижение общей смертности на 9% и сердечно-сосудистой смертности – на 12%. При этом большая часть преимуществ у пациентов с АГ и диабетом была достигнута за счет интенсивной АГ терапии с применением Нолипрела форте/Нолипрел®Би-форте в период проведения исследования ADVANCE. Сохранение этих преимуществ может отражать результат структурных изменений в эндотелии сосудов и миокарде в группе интенсивного контроля АД с самого начала исследования. Также, возможным объяснением могут быть длительные эффекты ингибирования АПФ на эндотелий, в результате чего достигается снижение СС осложнений и нефропатий. Таким образом, заключение исследования ADVANCE ON состоит в том, что выбор антигипертензивного препарата в начале терапии влияет на будущее пациента с диабетом и АГ. Применение (как раннее, так и длительное) Нолипрела®Би-форте у пациентов с АГ и диабетом улучшает выживаемость (снижает общую и СС смертность, уменьшает количество почечных осложнений). ■

1. Программа ДИАСКРИН [Базарбекова Р.Б., 2011]
2. Консенсус РАЭ, 2015
3. ADVANCE Collaborative group. N. Engl. J. Med, 2008; 358; 2560–2572
4. Zoungas S. et al; ADVANCE ON Collaborative Group. N. Engl J. Med., 2014; 371 (15): 1392–1406
5. NEGM, 2008; 358; 24: 2545–2559 1.
6. Сиренко Ю. и др. Исследование ПРАКТИК II. Артериальная гипертензия 2012. №4. С. 9–23.
7. Чазов И.Е. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлортиазида. Практическая ангиология. 2010. 7 (36): 2–6.
8. Протасов и др. Нефропротективный эффект фиксированной комбинации лизинаприла и амлодипина у больных СД и АГ. Укр. Мед. часопис. 6 (92): 11–12. 2012.
9. Рудык Ю. и др. Применение Диокора у пациентов с АГ и СД: нефропротективные свойства. МП 2010; 1: 75–78.

Современные аспекты профилактики и лечения остеоартрита

В научно-исследовательской среде большой интерес представляет биология суставного хряща для снижения его дегенерации при развитии остеоартрита коленного сустава. Остеоартрит возникает в основном у людей в возрасте старше 50 лет и, учитывая прогрессирующее число пожилого населения ряда стран, все более важной становится оценка выгоды лечения и влияние на бюджет здравоохранения.

Целью лечения остеоартрита коленного сустава является снижение симптомов и окончательное замедление прогрессирования болезни, что, в свою очередь, может снизить влияние остеоартрита на подвижность пациента и качество жизни, а также привести к снижению потребности в экстренных обезболивающих средствах и эндопротезированию в долгосрочном периоде с последующим снижением потребностей в ресурсах здравоохранения.

Химическими соединениями, образующими основное аморфное вещество хрящевых тканей, являются сульфатированные гликозаминогликаны и нейтральные мукополисахариды, большинство из которых представлено сложными молекулярными комплексами, которые при фармакологическом воспроизведении сложны для приема пероральным путем. Проблема заключалась в том, чтобы синтезировать молекулы малого размера, способные объединяться в глюкозамины, природные составляющие глюкозаминогликанов в хрящевой матрице и синовиальной жидкости, которые при наружном применении оказывают специфический фармакологический эффект на остеоартритический хрящ и хондроциты. При этом было продемонстрировано, что глюкозамин сульфат *in vitro* снижает производство простагландина E₂ (PGE₂) и подавляет активацию пути ядерного фактора каппа В (NF-κB), этим самым подавляя цитокиновый каскад внутриклеточной передачи сигнала в хондроци-

тах и синовиальных клетках. При остеоартрите глюкозамин вызывает угасание провоспалительных и суставо-дегенерирующих эффектов интерлейкина-1 (IL-1) [28]. Интерлейкин IL-1β является сильным провоспалительным цитокином, производимым в большом количестве в остеоартритном суставе, где он запускает экспрессию воспалительных факторов, таких как циклооксигеназа-2 (COX-2), индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-IL-1β, фактор некроза опухоли альфа (TNFα) и факторы деградации матрицы, а именно металлопротеиназы (MMPs) и возрастной андрогенный дефицит (ADAM-Ts). Большинство этих генов находятся под транскрипционным контролем ядерного фактора каппа В (NF-κB). Глюкозамин в клинически значимых концентрациях снижает экспрессию генов COX-2, iNOS, и mPGEs1 и синтез простагландина 2 (PGE₂) после стимуляции интерлейкина IL-1β, предполагая, что глюкозамин может контролировать каскад, запущенный воспалительным триггером.

Долгосрочный прием внутрь глюкозамина сульфата снижает разрушение хряща и повышенную регуляцию MMP-3 матричной РНК в *in vitro* моделях (Taniguchi S. и др. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. J Orthop Res. 2012; 30 (5): 673–8).

Согласно алгоритму лечения 2014 г. Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) для лечения остеоартрита рекомендуются хронические симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), включая глюкозамин сульфат (GS) и хондроитин сульфат, в качестве терапии первой линии. Как показали рандомизированные контролируемые испытания и мета-анализы, кристаллический глюкозамин сульфат оказывает более значительный эффект на боль по сравнению с парацетамолом (0,27 и 0,18, соответственно), считающимся золотым стандартом экстренной обезболивающей терапии первой линии, и сопоставим по получаемому эффекту с пероральными нестероидными противовоспалительными препаратами (0,29) (Eriksen P. и др. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66 (12): 1844–55; Reginster J.Y. Arthritis Rheum. 2007; 56 (7): 2105–10). Эффект на боль некристаллических препаратов глюкозамина сульфата по результатам рандомизированных контролируемых исследований мета-анализов был равен нулю.

Механические исследования также поддерживают роль глюкозамина сульфата как симптомно- и структурно-изменяющего средства при остеоартрите посредством вызванного глюкозамином угасания провоспалительных и суставо-дегенерирующих эффектов интерлейкина-1 (IL-1). Только кристаллический глюкозамин сульфат (один

раз в день 1500 мг) при равновесном состоянии может привести к достижению высоких уровней препарата в плазме крови, примерно 10 мМ, по сравнению с низкими уровнями, достигаемыми другими лекарственными формами глюкозамина сульфата и гидрохлорида, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с остеоартритом (Chiusaroli R. и др. *Experimental pharmacology of glucosamine sulfate*. *Int J Rheumatol*. 2011; 2011: 939265).

Несмотря на наличие множества международных руководств по лечению остеоартрита, основанных на данных доказательной медицины, существует несогласованность по различным методикам лечения. Основной источник разногласий по использованию симптоматических лекарств медленного действия для лечения остеоартрита связан с тем, что регуляторный статус, а значит доступность и маркировка этих препаратов, в значительной степени отличаются в разных странах и регионах мира. В частности, глюкозамин доступен для отпуска по рецепту в виде кристаллического глюкозамина сульфата (CGS), в виде генериков и безрецептурного глюкозамина сульфата и пищевых добавок, в основном, содержащих соль глюкозамина гидрохлорид. Генериковые препараты глюкоза-

мина, отпускаемые без рецепта, и пищевые добавки значительно отличаются от рецептурного кристаллического глюкозамина сульфата по молекулярной форме, фармацевтической лекарственной форме и режиму дозирования. Рецептурный кристаллический глюкозамина сульфат обладает высокой биодоступностью при приеме один раз в день (1500 мг один раз в день) с доказанным фармакологическим эффектом. Руководства Европейской Лиги против ревматизма (EULAR) рекомендуют как глюкозамина сульфат, так и хондроитина сульфат для симптоматического лечения остеоартрита, основываясь на данных высокого уровня доказательности (1A). И наоборот, Руководство Американского Колледжа ревматологии (ACR) не рекомендует глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат для лечения коленного остеоартрита, основываясь на недостаточной доступности этих рецептурных препаратов в США, явной недостаточности значительного эффекта при боли при анализе мета-анализов, а также потому что отрицательные результаты Национального Института Здравоохранения США поддерживали исследование пищевых добавок (Интервенционное исследование глюкозамина и хондроитина для

лечения артрита [GAIT]). В противовес предыдущей версии руководства, рекомендующей глюкозамина сульфат больше, чем глюкозамина гидрохлорид. Обновленная версия Международного Руководства Общества по научным исследованиям остеоартрита 2014 г. не различает лекарственные формы глюкозамина и, следовательно, рекомендация по контролю боли остается неопределенной.

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) недавно разработало рекомендации по алгоритму лечения, которая поможет врачу определять приоритетные процедуры в лечении коленного остеоартрита, основываясь на имеющихся доказательных данных, применяемых в Европе и во всем мире. Рабочая группа ESCEO признала разницу в эффективности, продемонстрированную разными лекарственными формами глюкозамина в клинических исследованиях и рекомендует различать рецептурный кристаллический глюкозамина сульфат от других лекарственных форм глюкозамина (Bruyere O. и др. *An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the Europe-*

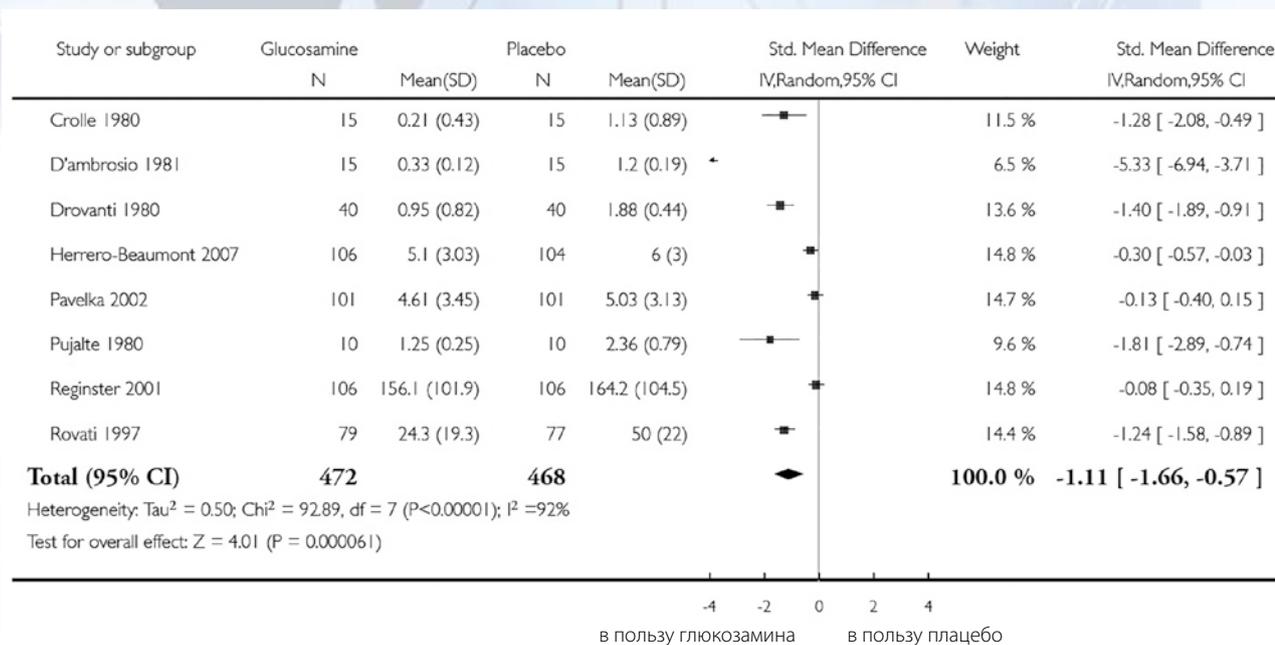


Рисунок 1(А). Эффект лекарственной формы глюкозамина производства Rottapharm на боль при остеоартрите

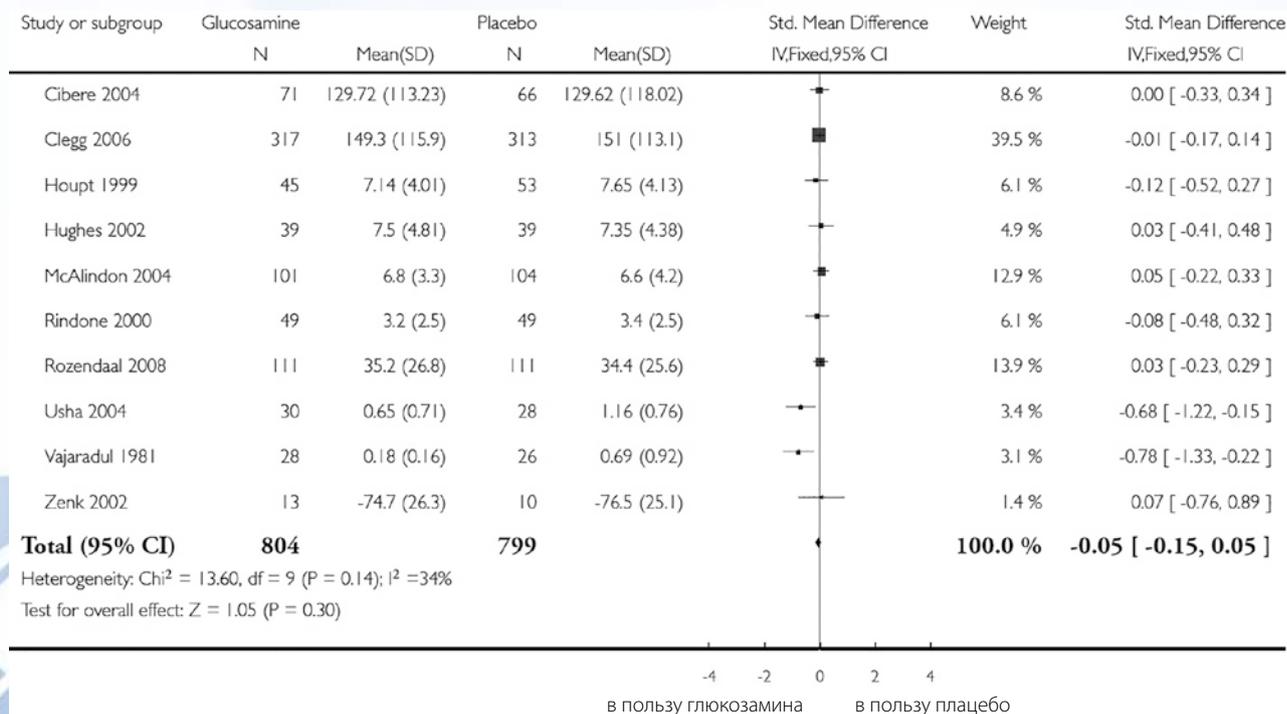


Рисунок 1(В). Эффект лекарственных форм глюкозамина производства не Rottapharm на боль при остеоартрите

an Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014; 44 (3): 253–63).

Были проведены многочисленные исследования по определению эффекта глюкозамина на боль. Кохрановский обзор 25 рандомизированных контролируемых исследований всех лекарственных форм на 4963 пациентах с остеоартритом не выявил полезность глюкозамина для облегчения боли. Однако при отдельном анализе рандомизированных контролируемых исследований с использованием лекарственной формы рецептурного кристаллического глюкозамина сульфата производства компании Rottapharm (препарат ДОНА) было обнаружено, что кристаллический глюкозамина сульфат превосходит плацебо при облегчении боли (стандартизированная средняя разница [ССР]-1,11; 95% доверительный интервал [ДИ] -1,66 to -0,57) (рис. 1А) и улучшению функциональности (Индекс Лекена ССР -0,47; 95% ДИ -0,82 to -0,12). И наоборот, анализ рандомизированных контролируемых исследований с использованием препаратов глюкозамина, произведенных не в Rottapharm, не показал статисти-

ческой значимости при облегчении боли или улучшению функциональности (рис. 1В).

Кохрановский обзор обнаружил превосходство лекарственной формы кристаллического глюкозамина сульфата производства Rottapharm в облегчении боли при остеоартрите, но с высокой неоднородностью между испытаниями (I²=92%) (рис. 1А). Анализ подгрупп в обзоре Кохрана трех главных рандомизированных контролируемых испытаний обнаружил, что кристаллический глюкозамина сульфат значительно превосходит плацебо согласно баллам субшкалы боли Индекса остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Мак Мастер (WOMAC) (ССР -0,17; 95% ДИ -0,32 до -0,01; p=0,037) с нулевой неоднородностью между испытаниями.

Влияние лекарственной формы кристаллического глюкозамина сульфата на другие симптомы было показано при дальнейшем анализе результатов трех основных рандомизированных контролируемых исследований со значительным показателем эффекта по общему баллу шкалы WOMAC, оценке боли и функциональности по индексу Лекне при полном отсутствии не-

однородности (табл. 1).

Несмотря на то что величина эффекта кристаллического глюкозамина сульфата на боль считается умеренной, равна 0,27, заметно, что кристаллический глюкозамина сульфат оказывает больший эффект на боль, чем парацетамол (с величиной эффекта 0,18; 95% ДИ 0,11 до 0,25), который рекомендуется как экстренное обезболивающее средство первой линии для лечения остеоартрита. Кроме того, величина эффекта кристаллического глюкозамина сульфата на боль за период лечения от 6 месяцев до 3 лет эквивалентна величине эффекта, достигаемого пероральными нестероидными противовоспалительными средствами (циклооксигеназы-2), и составляет 0,29 (95% ДИ 0,22 до 0,35) за более короткий курс лечения, который рекомендуется как шаг 2 лечения при стойком симптоматическом остеоартрите пациентов. Прием глюкозамина сульфата является безопасным в долгосрочном периоде с такой же частотой нежелательных явлений, как и у плацебо.

Одним из затратных последствий остеоартрита коленного сустава, является потребность в

Таблица 1. Результаты симптомов при приеме лекарственной формы глюкозамина производства Rottapharm при остеоартрите

Исход	Величина эффекта (95% ДИ)*	Неоднородность, I ²
Шкала WOMAC		
Общий балл	0,33 (0,17–0,49)	0,00
Боль	0,27 (0,12–0,43)	0,00
Функция	0,33 (0,17–0,48)	0,00
Индекс Лекне**	0,38 (0,19–0,57)	0,00

* Расчеты и 95% ДИ фиксированной модели мета-анализа с использованием объединенного стандартного отклонения в каждом исследовании/исходе [14, 15, 22]; ** Не оценено в 1 исследовании [14].

хирургическом вмешательстве, эндопротезировании коленного сустава. Существуют доказательные данные, что долгосрочный прием рецептурного кристаллического глюкозамина сульфата при раннем применении может задержать изменения в структуре сустава. Анализ данных ширины суставной щели при наборе участников и через три года лечения в двух рандомизированных контролируемых исследованиях кристаллического глюкозамина сульфата против плацебо показал снижение сужения суставной щели с помощью кристаллического глюкозамина сульфата. В одном исследовании наблюдалась значительная разница в сужении суставной щели (ССЩ) 0,33 мм (95% ДИ 0,12 до 0,54) при приеме кристаллического глюкозамина сульфата против плацебо через три года ($p=0,003$). В другом исследовании лечение кристаллическим глюкозамина сульфатом в течение 3 лет показало полное предотвращение сужения суставной щели (ССЩ 0,04 мм; 95% ДИ -0,06 to 0,14), что значительно отличалось от умеренного сужения, наблюдаемого при приеме плацебо (-0,19 мм; 95% ДИ -0,29 to -0,09; $p=0,001$) (Jevsevar D.S. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. J Am Acad Orthop Surg. 2013; 21 (9): 571–6).

Отсутствие прогрессирования в сужении суставной щели (определенный порог 0,5 мм [$>0,3-0,7$ мм]) на $>90\%$ предпола-

гает отсутствие хирургического вмешательства по эндопротезированию коленного сустава. Долгосрочное последующее обследование коленного остеоартрита у пациентов, участвовавших в двух трехлетних рандомизированных контролируемых испытаниях кристаллического глюкозамина сульфата и получавших его в течение, по крайней мере, 12 месяцев, обнаружило, что полное замещение сустава возникало в два раза чаще у пациентов в группе плацебо (14,5%) за 5 лет последующего обследования по сравнению с пациентами, ранее получавшими кристаллический глюкозамина сульфат (6,3%; $p=0,024$) и продемонстрировавших 57% снижение риска полного замещения сустава с кристаллическим глюкозамина сульфатом (относительный риск 0,43; 95% ДИ 0,20 до 0,92). Лечение кристаллическим глюкозамина сульфатом значительно задержало необходимость в хирургической операции по полному замещению сустава ($p=0,026$) (рис. 2).

Клинические испытания важны, чтобы определить может ли лекарство вызвать клинически значимый эффект наряду с хорошей переносимостью. Однако рандомизированные контролируемые исследования имеют ряд ограничений, особенно когда они используют избранную популяцию пациентов. Поэтому фармацевтические средства должны также испытываться в исследовании практического применения в общей попу-

ляции пациентов сравнительно со стандартными методами лечения (а не только в плацебо-контролируемых исследованиях). Последующее наблюдение результатов двух рандомизированных контролируемых исследований в практическом применении показало, что лечение с КГС значительно задерживает необходимость хирургической операции по полному замещению сустава до 5 лет после лечения; КГС является единственным средством, оказывающим эффект в течение такого долгого периода последующего наблюдения. Более того, фармакоэкономические исследования практического применения продемонстрировали долгосрочное снижение необходимости в обезболивающих средствах и нестероидных противовоспалительных препаратах при терапии кристаллическим глюкозамина сульфатом в течение 12 месяцев со значительным снижением, более 50%, затрат, связанных с лекарствами, консультациями, осмотрами врачей ($p=0,024$) (Bruyere O. и др. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16 (2): 254–60).

Дальнейшие доказательные данные о снижении необходимости в экстренных обезболивающих средствах при продолжительном приеме рецептурного КГС были получены в исследовании практического применения, в котором у всех пациентов с остеоартритом в повседневной жизни были валидные результаты. Фармакоэпидемиологическое исследование артроза коленного сустава и артроза тазобедренных суставов (Pegac) было проведено французскими органами здравоохранения в сотрудничестве с группой французских ревматологов и эпидемиологов; главной задачей исследования была оценка влияния симптоматических препаратов замедленного

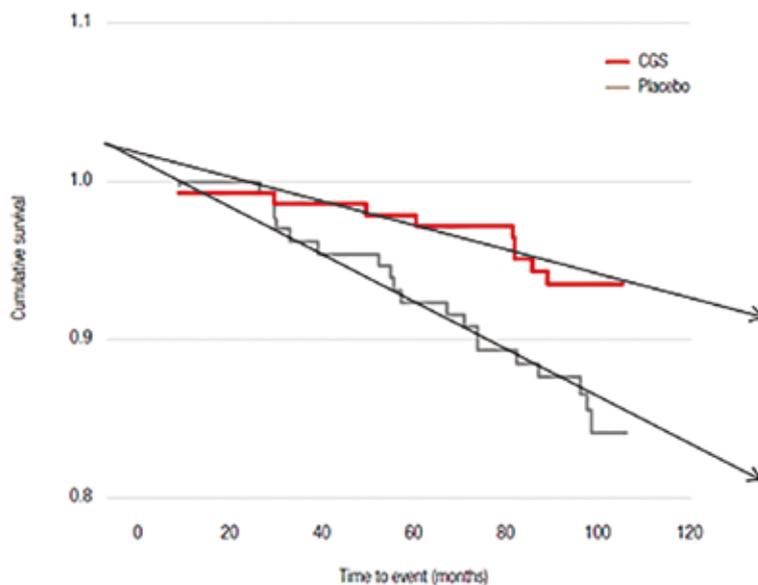


Рисунок 2. Эффект предварительного лечения с кристаллическим глюкозамина сульфатом на кумулятивную случайность хирургической операции по полному замещению сустава до 5 лет после лечения

действия при использовании нестероидных противовоспалительных средств (Persiani S. и др. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15 (7): 764–72). Взрослые с остеоартритом коленного или тазобедренного суставов, которые обращались к ревматологу или врачу общей практики с симптомом воспаления, были набраны в исследование Пегас, и им назначили лечение симптоматическими средствами замедленного действия по выбору врача или пациента. В течение 24 месяцев последующего лечения было разрешено переключаться на другой препарат, продолжать терапию или прекратить ее. Среди всех видов лечения симптоматическими пролонгированными средствами, включая глюкозамина гидрохлорид, хондроитина сульфат, авокадо, соевые бобы, неомыляемые вещества и диацереин, при первичном анализе только КГС достиг значительного снижения применения нестероидных противовоспалительных средств на 36% (относительный риск [ОР] 0,64;

95% ДИ 0,45 до 0,92). При рассмотрении пациентов, получавших лечение КГС более 4 месяцев, снижение применения НПВС было даже больше, достигая 50% снижения (ОР 0,52; 95% ДИ 0,28 до 0,95).

Кроме того, была проведена экономическая оценка, позволяющая сравнить разные стратегии в отношении расходов на лечение (затраты на процедуры и затраты на лечение) и последствий, влияющих на, например, качество прожитых лет жизни (QALY). Анализ пользы в 6-месячном исследовании показал, что кристаллический глюкозамина сульфата является высоковыгодной терапией по сравнению с парацетамолом и плацебо при лечении коленного остеоартрита по инкрементному коэффициенту «затраты-эффективность» (ICER) (Jadad A.R. и др. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17 (1): 1–12). Далее, систематический обзор и экономическая оценка определили, что дополнительные затраты по годам качественной жизни при добавлении глюкозамина сульфата в текущую терапию в течение срока жизни составляют пример-

но £21,335 (Reginster J.Y. и др. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32 (10): 2959–67). Анализ чувствительности показал, что выгода терапии глюкозамина сульфата, в частности, зависела от величины улучшения качества жизни, изменений вероятности полного замещения сустава колена и размера скидков.

Продолжительное лечение рецептурным кристаллическим глюкозамина сульфатом приводит к снижению приема других сопутствующих лекарств при лечении остеоартрита и к снижению количества консультаций и осмотра врачами, что показало долгосрочное последующее наблюдение пациентов с остеоартритом.

Заключение

Таким образом, как было показано в клинических исследованиях:

- Кристаллический глюкозамина сульфат оказывает более значительный эффект на боль по сравнению с парацетамолом (золотой стандарт);
- Кристаллический глюкозамина сульфат приводит к >50% снижению необходимости в полном замещении сустава, по крайней мере через 5 лет после прекращения лечения (минимальный период лечения – 12 месяцев).

Фармакоэкономические исследования практического применения продемонстрировали долгосрочное снижение необходимости в обезболивающих средствах и нестероидных противовоспалительных лекарствах при терапии кристаллическим глюкозамина сульфатом в течение 12 месяцев.

Руководство Европейской Лиги против ревматизма (EULAR) рекомендуют глюкозамин сульфат для симптоматического лечения остеоартрита, основываясь на данных доказательности 1А. ■

Список литературы находится в редакции

Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.)



Дедов И.И.¹, Шестакова М.В.^{1,5}, Аметов А.С.², Анциферов М.Б.³, Галстян Г.Р.^{1,5}, Майоров А.Ю.^{1,5}, Мкртумян А.М.⁴, Петунина Н.А.⁵, Сухарева О.Ю.¹

¹ ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

² ГБОУ ДПО Российская медицинская академия постдипломного образования, г. Москва

³ Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва

⁴ ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

⁵ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Настоящее обновление консенсусного алгоритма инициации и интенсификации сахароснижающего лечения у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) сохраняет основные положения предшествующего документа Российской ассоциации эндокринологов, вышедшего в 2011 г. Обновление исходного документа было обусловлено появлением новых сахароснижающих препаратов, необходимостью определения их места в терапевтических схемах, появлением новых данных по безопасности ранее применявшихся средств, а также обновлением рекомендаций международных диабетологических сообществ.

Абсолютным приоритетом при выборе тактики ведения на любом этапе остается формирование индивидуального подхода к каждому пациенту, обеспечивающее эффективность и безопасность сахароснижающего лечения.

Основные принципы определения индивидуальных терапевтических целей с учетом имеющихся осложнений, возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни и риска гипогликемий остались прежними, однако внесено несколько уточнений, призванных облегчить принятие клинического решения.

Сохранен принцип стратификации терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня метаболического контроля (монотерапия или комбинированное лечение), при этом учтено расширение перечня групп лекарственных препаратов, доступных в Российской Федерации для лечения больных СД2 на момент публикации обновленного консенсуса. Обозначены рациональные и нерациональные комбинации сахароснижающих средств, а также противопоказания к их применению. Включен раздел по инициации и интенсификации инсулинотерапии.

В разделах консенсуса, не претерпевших существенных изменений, текст не меняется.

В Российской Федерации продолжает увеличиваться число больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), что является отражением общемировых тенденций. По данным Государственного Регистра больных СД2, на 1 января 2015 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается 3,7 млн. чел. [1].

Помимо стремительных темпов роста заболеваемости СД2, его характерными особенностями являются: тенденция к омоложению возраста дебюта, относительно поздняя диагностика как самого заболевания, так и его осложнений в связи с длительным бессимптомным течением, полиморбидность (особенно при сочетании с ССЗ и ожирением). Принимая во внимание вышеперечисленные закономерности и тренд к увеличению продолжительности жизни больных диабетом становится очевидной острая необходимость в наличии дифференцированного алгоритма сахароснижающего лечения, что необходимо для предупреждения развития инвалидизирующих осложнений СД и

обеспечения индивидуального подхода к лечению пациентов разного возраста, длительности заболевания, выраженности осложнений соматических отягощений и рисков и т.д.

В 2011 г. после длительного всестороннего обсуждения Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ) был принят Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД2, провозгласивший приоритет индивидуального подхода к лечению и выбор индивидуальных целей терапии в зависимости от возраста, наличия тяжелых осложнений, риска гипогликемий и ожидаемой продолжительности жизни [2]. С учетом международного опыта были сформулированы принципы стратификации терапевтической тактики в зависимости от исходной метаболической декомпенсации с использованием всех доступных на тот момент классов лекарственных препаратов [2, 3].

Однако за время, прошедшее с момента публикации консенсусного алгоритма РАЭ 2011 г., накоплен значительный объем новых данных по безопасности уже используемых сахароснижающих средств. Кроме того, произошло внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, что в совокупности требует обновления исходного документа. Международные ассоциации также начинают проводить обновление своих рекомендательных документов по терапии СД2, обосновывая эту необходимость теми же аргументами [4]. Дополнительно необходимо отметить назревшую необходимость существенного расширения раздела, касающегося вопросов инициации и интенсификации инсулинотерапии при СД2.

Совет экспертов РАЭ после дискуссионного обсуждения вышеперечисленных вопросов разработал настоящее **Обновление Консенсуса по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 2015 г.**

Необходимо подчеркнуть, что общие положения Консенсуса РАЭ по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 не претерпели существенных изменений. Для целостности восприятия и сохранения логической последовательности единого документа новые изменения и отдельные комментарии интегрированы в текст Консенсуса 2011 г. (разделы, не подвергавшиеся изменениям, оставлены в прежней редакции).

В представленном обновленном алгоритме РАЭ **индивидуальный подход к лечению пациента сохранен в качестве главного идеологического положения.**

Приоритетом в выборе терапии должны стать **безопасность и эффективность** лечения. По мнению экспертов РАЭ, эти параметры являются гораздо более важными, чем стоимость препарата или длительность его использования в клинической практике. Следует четко представлять, что стоимость сахароснижающих препаратов представляет собой лишь малую часть всей стоимости лечения СД (включая средства самоконтроля, лечение гипогликемических эпизодов

и их последствий, госпитализаций и т.д.). Наибольшая часть расходов связана с лечением осложнений СД, развитие которых практически неизбежно при отсутствии адекватного гликемического контроля.

Представленное обновление консенсусного алгоритма инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 (2015 г.) является согласованным решением совета экспертов РАЭ, основанным на обобщении российского и международного опыта лечения СД2 и опирающимся на данные доказательной медицины.

Общие положения консенсуса РАЭ по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2

1. Определение индивидуального целевого значения гликемического контроля по уровню гликированного гемоглобина HbA_{1c}.

Для каждого пациента индивидуально устанавливается целевой уровень HbA_{1c}, который зависит от возраста пациента или ожидаемой продолжительности его жизни, длительности заболевания, наличия соматических осложнений, риска развития гипогликемий.

На выбор индивидуального целевого уровня HbA_{1c} также могут оказывать влияние и другие факторы: мотивация, приверженность к лечению, уровень образования пациента, использование других лекарственных средств.

2 Стратификация терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}.

Основным ориентиром в выборе стратегии лечения пациентов с впервые выявленным СД2 должен являться показатель HbA_{1c}, так как значения гликемии в течение суток имеют большую вариабельность. Показатели гликемии (натощак и постпрандиальные) могут быть использованы для принятия решений при невозможности получить результаты HbA_{1c} (приложение 1. «Соответствие гликированного гемоглобина HbA_{1c} среднесуточному уровню глюкозы плазмы за последние 3 мес.»).

- **Изменение образа жизни** (снижение массы тела при ее избытке, ограничение легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, активизация физических нагрузок) является основой терапии СД2 при любом исходном уровне метаболического контроля и должно продолжаться на всем протяжении заболевания. Обучение и мотивация больного должны начинаться незамедлительно и сопровождать лечение. Поэтому терапия сахароснижающими препаратами в подавляющем большинстве случаев добавляется к изменению образа жизни уже в дебюте заболевания с учетом сложного патогенеза и прогрессирующего течения.
- **При HbA_{1c} 6,5–7,5% в дебюте** достижение целевых значений гликемии возможно при использовании монотерапии сахароснижающими

препаратами. Если при монотерапии достичь поставленных целей не удастся, то в последующем возможно применение комбинированного лечения (два или три препарата).

- При HbA_{1c} 7,6–9,0% в дебюте следует сразу начинать с комбинированной терапии. При неэффективности возможно сочетание трех сахароснижающих препаратов или начало инсулинотерапии.
- При HbA_{1c} более 9,0% в дебюте при наличии выраженной клинической симптоматики (потеря массы тела, жажда, полиурия и др.) следует назначить инсулин (в виде монотерапии или в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами). В дальнейшем, в случае достижения целевых показателей метаболического контроля, пациент может быть переведен на комбинированное лечение без инсулина.

В случае отсутствия клинических симптомов декомпенсации в «дебюте» возможно назначение комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов.

3. Принятие решения об изменении (интенсификации) ранее назначенной терапии.

Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA_{1c} рекомендуется осуществлять каждые 3 мес. Титрация дозы назначенных сахароснижающих препаратов до максимально эффективной (переносимой) осуществляется по данным самоконтроля гликемии.

Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т.е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA_{1c}) должно быть выполнено не позднее чем через 6 мес.; в случае ухудшения самочувствия или при отсутствии признаков эффективности лечения решение об интенсификации может быть принято раньше.

Следует подчеркнуть, что срок принятия решения «не позднее чем через 6 мес.» в значительной степени обусловлен необходимостью предостеречь от излишне быстрой и агрессивной интенсификации лечения у пациентов, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. В то же время, у лиц с низким риском целесообразна интенсификация лечения не позднее чем через 3 мес. терапии, не обеспечившей достижения индивидуальных целевых значений гликемического контроля. Данное уточнение в настоящем консенсусе относится ко всем разделам, касающимся интенсификации терапии.

Безопасность и эффективность являются приоритетами в выборе лечения. Индивидуальный подход должен применяться как на старте терапии, так и на любом этапе лечения.

Определение индивидуального целевого значения гликемического контроля по уровню HbA_{1c}

Индивидуальный подход к больному и, соответственно, определение индивидуального целевого

уровня HbA_{1c} должны являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения.

При выборе **индивидуального целевого уровня HbA_{1c}** в первую очередь следует учитывать:

- возраст пациента;
- ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ);
- наличие тяжелых макрососудистых осложнений;
- риск развития тяжелых гипогликемий.

Доказано, что сердечно-сосудистые осложнения и смертельный исход более часто встречаются у пациентов с гипогликемическими эпизодами (особенно тяжелыми гипогликемиями).

Риски интенсивной сахароснижающей терапии, имеющей целью предупредить развитие сосудистых осложнений диабета, могут превысить ожидаемую пользу по мере увеличения длительности диабета, возраста пациента и наличия уже имеющихся сосудистых осложнений. Результаты исследования ACCORD показали, что чрезмерно быстрое или агрессивное регулирование терапии ассоциировано с повышенным риском развития гипогликемий и смертности от сердечно-сосудистых причин [5].

Основываясь на результатах международных исследований ACCORD, VADT, UKPDS и ADVANCE, был принят следующий алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню HbA_{1c} [5–8] (табл. 1).

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}

	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ОПЖ* <5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

*ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

Пояснения к индивидуализированному выбору целей HbA_{1c}

- **Возраст** пациента не позволяет четко разграничить цели гликемического контроля, поскольку функциональное изнашивание органов и систем каждого человека с возрастом строго индивидуально. Поэтому параллельно с относительными понятиями «молодой», «средний» и «пожи-

лой» возраст существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни» (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить предполагаемое общее состояние пациента и вероятность развития у него сосудистых осложнений. У пациентов молодого и среднего возраста с высокой ОПЖ предлагается достижение более строгих целей контроля гликемии для предупреждения развития микро- и макрососудистых осложнений диабета. У пациентов с ОПЖ <5 лет (вне зависимости от возраста) цели гликемического контроля могут быть менее строгими, поскольку прогноз жизни такого пациента, как правило, определяется другой патологией (например, онкологическим заболеванием).

- **Наличие тяжелых макрососудистых осложнений СД** является определяющим фактором при избрании индивидуальных целей контроля гликемии. Вышеупомянутые исследования ACCORD и VADT показали, что при наличии сердечно-сосудистых осложнений достижение нормогликемии опасно развитием гипогликемических состояний, влекущих за собой кардио- и цереброваскулярные исходы.

Комментарий. Введение определения, уточняющего наличие именно тяжелых макрососудистых осложнений СД в качестве определяющего критерия для избрания целей терапии, продиктовано необходимостью исключить ситуации, когда наличие начальных стадий сосудистых повреждений трактуется как основание для менее жестких целей гликемического контроля и в итоге приводит к хронической гипергликемии и прогрессированию осложнений.

Такой подход категорически не означает, что наличие тяжелых микрососудистых осложнений (например, выраженных стадий хронической болезни почек (ХБП)) не следует учитывать при избрании целей лечения. Напротив, наличие ХБП ≥ 3 стадии будет прямым указанием для избрания более мягких целей сахароснижающего лечения, так как находится в перечне основных критериев риска тяжелой гипогликемии.

- **Риск тяжелой гипогликемии** резко ограничивает возможность строгого контроля гликемии, поскольку влечет за собой риск сердечно-сосудистых событий. По данным исследования VADT, перенесенная тяжелая гипогликемия в 4 раза повышает риск сердечно-сосудистой смертности и по значимости превосходит другие факторы риска, такие как возраст, наличие дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, наличие ХБП ≥ 3 стадии, деменция. Также в группу риска развития тяжелой гипогликемии входят пациенты пожилого возраста и по-

лучающие β -блокаторы (особенно неселективные или слабоселективные).

Таким образом, предлагаются следующие целевые значения гликемического контроля.

При отсутствии тяжелых макрососудистых осложнений/низком риске тяжелых гипогликемий:

- молодой возраст: <6,5%;
- средний возраст: <7,0%;
- пожилой возраст (и/или ОПЖ <5 лет): <7,5%.

При наличии тяжелых макрососудистых осложнений/высоком риске тяжелых гипогликемий:

- молодой возраст: <7,0%;
- средний возраст: <7,5%;
- пожилой возраст (и/или ОПЖ <5 лет): <8,0%.

Ниже в таблице 2 указаны целевые значения глюкозы плазмы натощак перед едой и через 2 ч. после еды, соответствующие целевым значениям уровня HbA_{1c} . Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

Выбор терапевтической тактики при исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5%

На рис. 1 представлена схема выбора стартовой сахароснижающей терапии (1 этап) и ее интенсификация (2 и 3 этапы) при исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5%.

1 ЭТАП – СТАРТ ТЕРАПИИ

Прежде чем начать медикаментозную терапию, необходимо определить индивидуальное целевое значение уровня HbA_{1c} конкретного пациента (табл. 1). В том случае, если индивидуальная цель оказалась выше исходного уровня HbA_{1c} (это может быть у пожилых лиц с тяжелыми сосудистыми осложнениями), следует обучить пациента правилам здорового питания и определить график наблюдения за пациентом на фоне предложенной диетотерапии.

Таблица 2. Соответствие целевых значений HbA_{1c} пре- и постпрандиальному уровню глюкозы плазмы

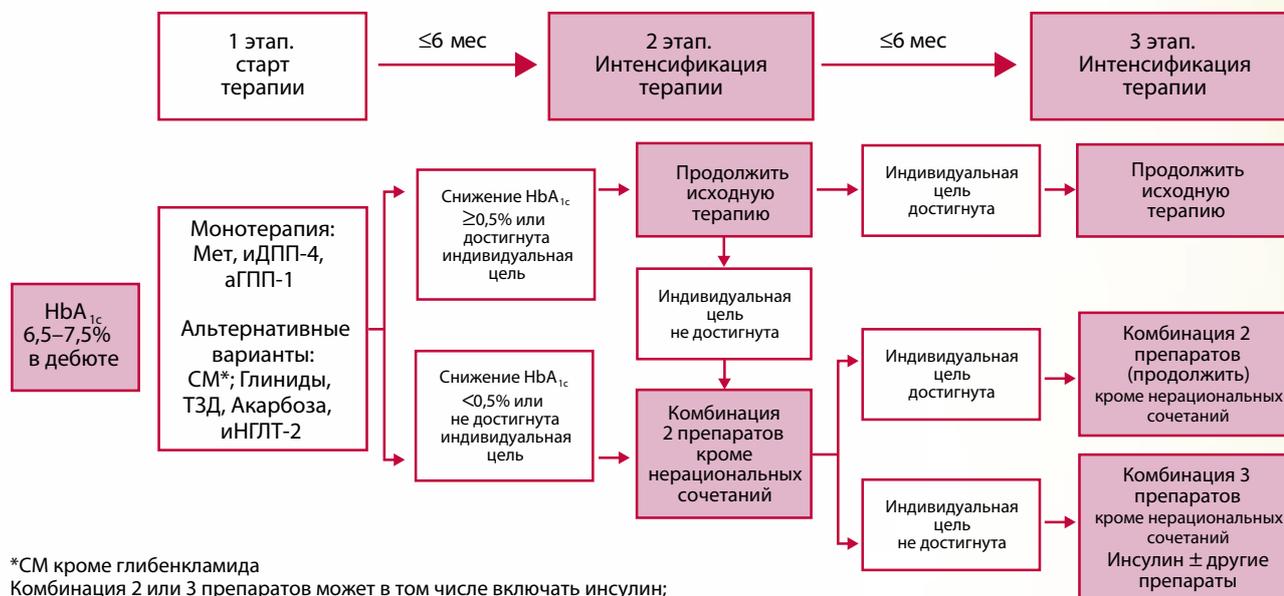
HbA_{1c} (%)	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч. после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

Если же индивидуальная цель ниже исходного уровня HbA_{1c} , то в этом случае диетотерапию необходимо дополнить медикаментозной **монотерапией**. Исходя из реальной клинической ситуации и поставленных индивидуальных целей, врач может выбрать препарат, оптимально подходящий конкретному пациенту (основные характеристики всех групп препаратов, используемых в современной диабетологии и

Исходный HbA_{1c} 6,5–7,5%

Изменение образа жизни

Выбор индивидуальной цели лечения;
Контроль не реже 1 раза в 3 мес;
Принятие решения об интенсификации не позже чем через 6 мес.



*СМ кроме глибенкламида

Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин;

В любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

Рисунок 1. Старт и интенсификация лечения СД2 при HbA_{1c} 6,5–7,5% в дебюте

зарегистрированных в РФ, представлены в приложении 2).

При выборе препарата необходимо учесть следующие факторы:

- ожидаемая сахароснижающая эффективность;
- риск гипогликемий;
- масса тела;
- возраст;
- наличие сосудистых осложнений;
- наличие сопутствующей патологии;
- длительность диабета.

Кроме того, на выбор препарата могут влиять: удобство использования, предполагаемая степень приверженности пациента к лечению, стоимость.

Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} $\geq 0,5\%$ за 6 мес. наблюдения.

Особого внимания требует группа высокого риска: пациенты с длительностью СД более 10 лет, с выраженной макрососудистой патологией, отсутствием распознавания гипогликемий, ограниченной ОПЖ или серьезными сопутствующими заболеваниями.

Препараты первого ряда для старта терапии:

- метформин;
- ингибиторы ДПП-4;
- агонисты рецепторов ГПП-1.

Метформин остается наиболее изученным с точки зрения эффективности и безопасности препаратом при монотерапии. Препарат не вызывает гипогликемии и прибавки массы тела. Предпочтительно назначение больным с избытком массы тела или ожирением. Обладает рядом дополнительных положительных эффектов, помимо сахароснижающего, – кардиопротективным, гиполипидемическим. Метформин рекомендован в качестве стартовой терапии всеми ведущими профессиональными сообществами диабетологов. Необходимо помнить, что наибольшая сахароснижающая эффективность метформина отмечается при достижении дозы 2000–2500 мг/сутки. Эта доза должна достигаться методом постепенной титрации по 500 мг каждую неделю (для минимизации нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта). С 2013 г. РАЭ изменила ограничения по приему метформина при нарушении функции почек, согласно которым прием препарата разрешен при снижении СКФ до 45 мл/мин./1,73 м², что было продиктовано накопленным объемом данных о соотношении риск/польза у пациентов с ХБП [9, 10]. Метформин противопоказан при состояниях

тяжелой гипоксии (сердечной недостаточности III–IV функционального класса, дыхательной недостаточности, анемии), при злоупотреблении алкоголем. При проведении рентгеноконтрастных исследований требуется временная отмена метформина с учетом риска развития контрастиндуцированной нефропатии (за 2 суток).

Ингибиторы ДПП-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин) – группа препаратов инкретинового ряда для перорального применения. Не вызывают гипогликемии и прибавки массы тела. Предположительно (доказано в эксперименте на животных) эти препараты обладают дополнительным преимуществом в отношении сохранения массы β -клеток поджелудочной железы [11, 12]. Предпочтительно назначение больным с избытком массы тела или ожирением, лицам пожилого возраста с высоким риском гипогликемий.

В 2013 г. завершены крупные рандомизированные исследования SAVOR и EXAMINE, в целом показавшие сердечно-сосудистую безопасность применения ингибиторов ДПП-4 [13, 14]. Однако при этом необходимо учитывать результаты исследования SAVOR, указывающие на необходимость соблюдения осторожности у лиц с сердечной недостаточностью [13]. Несколько других масштабных исследований по оценке сердечно-сосудистого риска на фоне приема ингибиторов ДПП-4 находятся в завершающих стадиях [15].

В последнее время снижены ограничения по применению препаратов этой группы при почечной патологии (применение при ХБП 1–5 ст. с коррекцией дозы для большинства препаратов) [1].

Традиционно рекомендуется осторожность при назначении препаратов пациентам с анамнестическими указаниями на наличие панкреатита, однако на настоящий момент совокупный анализ результатов наблюдательных программ и баз данных, а также завершенных клинических исследований (в том числе крупномасштабных SAVOR и EXAMINE) не позволяет утверждать, что этот вид терапии ассоциирован со значимым увеличением заболеваний поджелудочной железы [16].

Агонисты рецепторов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид) – препараты из класса инкретинового ряда для подкожного введения. Лираглутид – первый аналог человеческого ГПП-1, вводится один раз в сутки. Препараты не вызывают гипогликемии, снижают массу тела и артериальное давление. Предположительно (доказано в эксперименте на животных) обладают дополнительным преимуществом в отношении сохранения массы β -клеток поджелудочной железы [17, 18]. У больных с ожирением позволяют ожидать дополнительный эффект в виде снижения массы тела. Препараты не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м²); нарушениями функции печени; сердечной недостаточностью III–IV функционального класса; воспалительными заболеваниями кишечника;

парезом желудка. Требуется осторожность при назначении препаратов пациентам с анамнестическими указаниями на рецидивирующий панкреатит. С учетом основных характеристик агПП-1 могут быть предпочтительны при наличии ожирения и артериальной гипертензии в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД.

Альтернативные препараты для старта терапии

Отнесение препарата к альтернативным (применительно к ситуации выбора стартового препарата в качестве монотерапии) обусловлено не столько характеристиками сахароснижающего потенциала, сколько присутствием любого из следующих факторов: увеличение риска гипогликемий, увеличение массы тела, значимые побочные эффекты, недостаточная длительность клинического применения в Российской Федерации.

На настоящий момент к альтернативным препаратам для старта терапии предлагается относить:

- препараты сульфонилмочевины;
- глиниды (меглитиниды);
- тиазолидиндионы (глитазоны);
- ингибиторы альфа-глюкозидаз;
- ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины).

Препараты сульфонилмочевины (СМ) при исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5% не являются средствами первого ряда. Серьезным ограничением их применения является риск развития гипогликемий и прибавка массы тела. Поэтому назначение этих препаратов при данном уровне HbA_{1c} оправдано только при отсутствии избыточной массы тела или ожирения (что свидетельствует в пользу сниженной секреции инсулина у конкретного пациента), при наличии непереносимости или противопоказаний к применению препаратов с низким риском гипогликемии. Из препаратов СМ предпочтительно назначение гликлазида модифицированного высвобождения или глимепирида. Препарат глибенкламид не рекомендуется в качестве стартового сахароснижающего средства, поскольку его применение ассоциировано с наиболее высоким риском гипогликемий [19]. Также его назначение не рекомендовано у лиц пожилого возраста и при ХБП 3 ст. и более.

Глиниды (репаглинид, натеглинид), как и препараты СМ, ассоциируются с риском гипогликемий и увеличением массы тела. Показаны для лиц с отсутствием избыточной массы тела или ожирения, т.е. с признаками недостаточной секреции инсулина.

Тиазолидиндионы (ТЗД) (пиоглитазон, росиглитазон). Несмотря на чрезвычайно благоприятный метаболический профиль действия (снижение инсулинорезистентности, сахароснижающий эффект без риска развития гипогликемии, гиполипидемический эффект, данные о сохранении функции β -клеток), использование этих препаратов имеет весьма серьезные ограничения. С 2010 г. росиглитазон по решению Европей-

ского медицинского агентства (ЕМЕА) изъят с рынка в связи с негативными сердечно-сосудистыми эффектами, а в США наложены ограничения к применению этого препарата. Однако позиция FDA впоследствии была пересмотрена в сторону меньшей определенности в отношении повышенного риска сердечно-сосудистых событий на фоне приема росиглитазона [20]. Также крупный мультипопуляционный анализ (данные 1,01 млн. пациентов, более 5,9 млн. пациенто-лет наблюдения) не выявил ассоциации между приемом пиоглитазона и риском развития рака мочевого пузыря [21]. Тем не менее, реально применяемым представителем этого класса препаратов в большинстве стран мира и в России остается только пиоглитазон. Общим негативным эффектом глитазонов является прибавка массы тела, возможность развития отеков, повышенный риск развития переломов трубчатых костей и сердечной недостаточности. Пиоглитазон рекомендуется в качестве монотерапии пациентам с выраженной инсулинорезистентностью, отсутствием сердечно-сосудистой патологии в случае непереносимости или противопоказаний к применению препаратов первого ряда.

Ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза) обладают относительно скромным сахароснижающим потенциалом и выраженными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, что обуславливает крайне низкую приверженность к лечению у пациентов. Препарат не оказывает системного действия, не вызывает гипогликемий, снижает главным образом уровень постпрандиальной гликемии. В качестве монотерапии может быть рекомендован пациентам при непереносимости или наличии противопоказаний к препаратам первого ряда выбора.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (дапаглифлозин, эмпаглифлозин (в 2015 г. ожидается регистрация в РФ препарата канаглифлозин)). Внедрение в клиническую практику этого принципиально нового класса сахароснижающих средств является одним из важных факторов, обусловивших потребность в обновлении Консенсуса 2011 г. Отнесение препаратов группы иНГЛТ-2 к альтернативным препаратам для старта терапии обусловлено отсутствием длительного опыта их применения в Российской Федерации.

Терапевтический потенциал по снижению HbA_{1c} этой группы препаратов составляет 0,8–0,9%. Препараты иНГЛТ-2 снижают реабсорбцию глюкозы в почках и увеличивают экскрецию глюкозы с мочой до 60–80 г/сут. Механизм действия иНГЛТ-2 является инсулиннезависимым, поэтому они не только обладают низким риском развития гипогликемий, но и могут применяться при любой длительности заболевания, в том числе на фоне значительного снижения инсулиновой секреции [22].

Дополнительными преимуществами этой группы является умеренное снижение веса (в среднем около 2 кг) и снижение артериального давления (систоличе-

ского на 2–4 мм рт.ст., диастолического на 1–2 мм рт.ст.). В клинических исследованиях показана тенденция к снижению уровня мочевого кислоты в плазме крови и снижению альбуминурии (хотя эти данные требуют дальнейшего изучения) [22].

С учетом особенностей механизма действия могут сочетаться со всеми основными классами сахароснижающих препаратов, что отражено в обновленных рекомендательных документах по лечению СД2 ведущих международных профессиональных ассоциаций (однако комбинация иНГЛТ-2 и аГПП-1 остается неизученной) [4, 23]. В клинических исследованиях использование иНГЛТ-2 в комбинации с инсулином сопровождалось снижением дозы последнего [24].

Побочные эффекты терапии иНГЛТ-2 преимущественно включают генитальные микотические инфекции (их частота на 11% выше у женщин и на 4% у мужчин по сравнению с плацебо), также повышен риск инфекций мочевыводящих путей. В связи с тем что иНГЛТ-2 обладают эффектом умеренного осмотического диуреза, существует риск развития симптомов гиповолемии и гипотензии, поэтому требуется осторожность при назначении лицам пожилого возраста и принимающим диуретики. Может иметь место небольшое обратимое повышение уровня креатинина. Вследствие особенностей механизма действия препараты менее эффективны у лиц со сниженной СКФ (инструкции отдельных препаратов различаются в отношении лимитирующего уровня СКФ). Предварительно выполненные анализы совокупных данных завершённых рандомизированных исследований с применением иНГЛТ-2 продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность этих препаратов, тем не менее, окончательные выводы об отсутствии повышения сердечно-сосудистого риска можно будет сделать по мере завершения крупных проспективных исследований [25].

Инсулинотерапия – при уровне HbA_{1c} 6,5–7,5%, как правило, не требуется, однако у ряда пациентов с выраженными клиническими признаками дефицита инсулиновой секреции (отсутствие избыточной массы тела, выраженная потеря массы тела в последние месяцы, жажда, сухость, полиурия) лечение может быть начато с инсулинотерапии. Такой вариант начала СД необходимо дифференцировать с медленно прогрессирующим аутоиммунным сахарным диабетом взрослых (LADA).

Более подробно основные аспекты инсулинотерапии представлены в новом разделе «Инициация и интенсификация инсулинотерапии при СД2».

2 ЭТАП – ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ (КОМБИНАЦИЯ 2 ПРЕПАРАТОВ)

Принятие решения об активном действии (усилении либо принципиальном изменении терапии при ее недостаточной эффективности) следует осуществить не позже чем через 6 мес. Однако в случае ухудшения самочувствия пациента либо отсутствия признаков

Таблица 3. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

	Мет	иДПП-4	СМ/глиниды	ТЗД	аГПП-1	Базальный инсулин	иНГЛТ-2
Мет		+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	Нет	+	+
СМ/глиниды	+	+		+	+	+	+
ТЗД	+	+	+		+	Нет	+
аГПП-1	+	Нет	+	+		+	НИ
Базальный инсулин	+	+	+	Нет	+		+
иНГЛТ-2	+	+	+	+	НИ	+	

Примечание:

В случае назначения комбинации 3 сахароснижающих препаратов следует проверить рациональность сочетания каждого препарата с двумя другими.

При необходимости интенсификации лечения очередность назначения сахароснижающих средств не регламентируется и должна определяться индивидуально. У лиц, получающих в составе комбинированной терапии базальный инсулин, можно продолжить интенсифицировать лечение посредством присоединения других сахароснижающих препаратов (при условии рационального сочетания всех средств, используемых в комбинации).

Для препарата группы иНГЛТ-2 дапаглифлозина на момент публикации зарегистрировано применение в комбинации с метформинном (регистрация применения в комбинации с другими сахароснижающими средствами ожидается в 2015 г.).

эффективности лечения, решение об изменении лечения может быть принято раньше.

В случае достижения индивидуальных целей метаболического контроля или снижении уровня HbA_{1c} более чем на 0,5% от исходного за 6 мес. наблюдения используемую ранее монотерапию следует продолжить.

При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня HbA_{1c} менее чем на 0,5% от исходного за 6 мес. наблюдения, на втором этапе необходимо назначение **комбинации 2 препаратов**, обладающих взаимодополняющим механизмом действия.

В таблице 3 отражены все возможные комбинации сахароснижающих препаратов.

Акарбоза может быть использована в комбинации с другими препаратами, однако требуется особая осторожность при сочетании акарбозы и инсулина либо секретогогов, поскольку купирование гипогликемии с помощью употребления сложных углеводов в этом случае затруднено, так как акарбоза препятствует их расщеплению и всасыванию в кишечнике. В такой ситуации купирование гипогликемии возможно только при употреблении чистой глюкозы.

Возможно назначение фиксированных комбинаций 2 различных препаратов.

Следует учесть, что инсулинотерапия базальным инсулином может быть использована уже на этом этапе (например, двойная комбинация Мет+Базальный инсулин широко применяется в практике лечения СД2 в Европе).

Необходимо помнить о нерациональных комбинациях препаратов, сочетание которых противопоказано или не приносит дополнительного эффекта. Перечень

нерациональных и/или неразрешенных к применению комбинаций сахароснижающих препаратов – см. Приложение 3.

3 ЭТАП – ДАЛЬНЕЙШАЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ (КОМБИНАЦИЯ 3 ПРЕПАРАТОВ ИЛИ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ)

Решение о дальнейшей интенсификации терапии должно быть принято не позднее чем через 6 мес. после 2-го этапа (контроль HbA_{1c} при этом рекомендует-ся проводить 1 раз в 3 мес.).

В случае достижения индивидуальных целей гликемического контроля применявшуюся ранее комбинацию 2 сахароснижающих препаратов следует продолжить.

Если двойная терапия оказалась недостаточно эффективной, даже при использовании обоих компонентов в максимально эффективной дозе, то следующим шагом является попытка назначения тройной комбинации, в том числе с использованием инсулинотерапии.

В лечении, исходя из конкретной ситуации, могут быть использованы любые сочетания препаратов, кроме нерациональных комбинаций (см. Приложение 3). Метформин продолжает являться основой лечения на данном этапе, даже когда требуется интенсификация лечения и назначение инсулинотерапии.

В тройной комбинации следует использовать сочетание препаратов с взаимодополняющим механизмом действия. Предпочтительными компонентами комбинированной терапии должны являться средства с низким риском гипогликемий и отсутствием негативного влияния на массу тела (с учетом особенностей исходной клинической ситуации и профиля

безопасности). В состав тройной комбинации может входить инсулин.

Инсулиноterapia

Если при применении комбинации 3 сахароснижающих препаратов не удастся достичь эффективного контроля гликемии, то наиболее вероятно, что функциональные резервы β -клеток поджелудочной железы уже полностью истощены и необходимо проведение инсулинотерапии.

Список препаратов, которые можно комбинировать с инсулином, ограничен.

Метформин в целом является достаточно безопасным препаратом для комбинации с инсулином (при отсутствии противопоказаний к метформину).

Препараты иДПП-4 и аГПП-1 возможно применять в комбинации с базальным инсулином.

Использование ТЗД с инсулином ассоциируется с нарастанием веса, задержкой жидкости, повышенным риском сердечной недостаточности, в связи с чем эта группа препаратов не рекомендуется к совместному применению с инсулином.

Эффективность ингибиторов альфа-глюкозидаз маловероятна на этом этапе, когда требуется назначение инсулина.

Использование СМ и глинидов с инсулином требует осторожности, так как повышает риск гипогликемий. Целесообразно прекратить их прием, когда начинается терапия прандиальным инсулином.

Ингибиторы НГЛТ2 могут применяться в сочетании с инсулином. В клинических исследованиях было показано уменьшение суточной дозы инсулина на фоне применения иНГЛТ-2 [24].

Основные принципы назначения инсулинотерапии на данном этапе изложены в разделе «Инициация и интенсификация инсулинотерапии».

Выбор терапевтической тактики при исходном уровне HbA_{1c} 7,6–9,0%

На рис. 2 представлена схема выбора стартовой сахароснижающей терапии (1 этап) и ее интенсификация (2 и 3 этапы) при исходном уровне HbA_{1c} 7,6–9,0%.

1 ЭТАП – СТАРТ ТЕРАПИИ

Прежде всего, необходимо определить индивидуальное целевое значение уровня HbA_{1c} конкретного пациента (табл. 1). В том случае, если индивидуальная цель выше исходного уровня HbA_{1c} (например, 8,0%, что может быть у пожилых лиц с тяжелыми сосудистыми осложнениями), то следует обучить пациента правилам здорового питания, определить график наблюдения за пациентом на фоне предложенной диетотерапии и для поддержания целевого значения HbA_{1c} рекомендуется к диетотерапии добавить монотерапию препаратом с низким риском развития гипогликемии (метформин или иДПП-4) в минимальных (начальных) дозах.

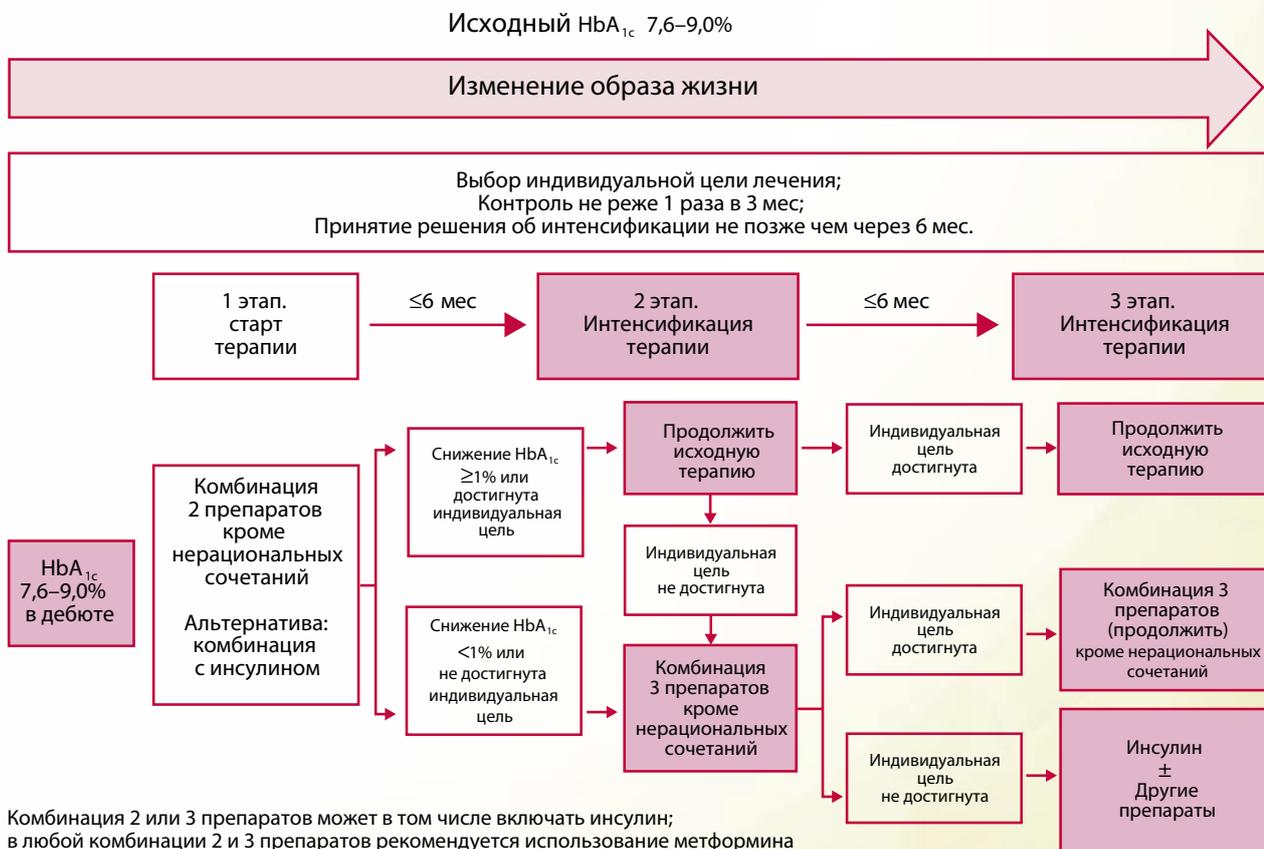
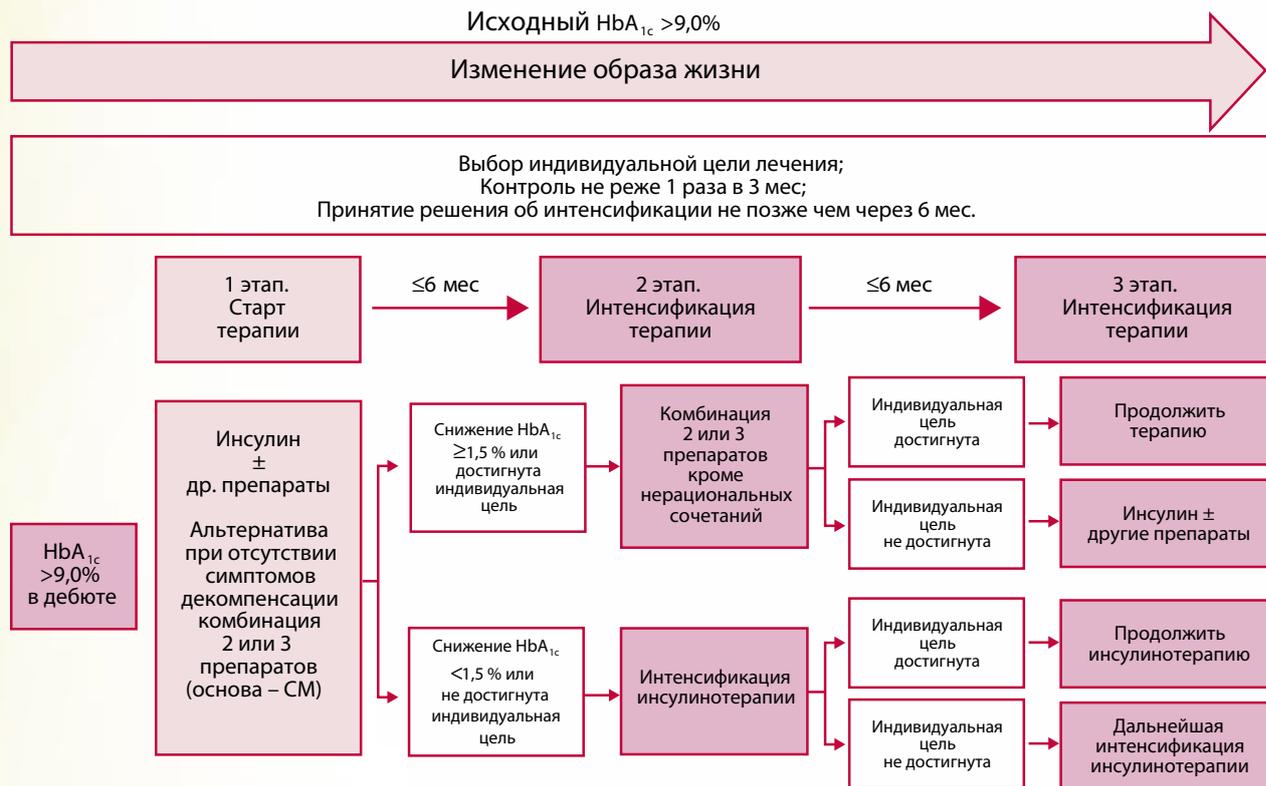


Рисунок 2. Старт и интенсификация лечения СД2 при HbA_{1c} 7,6–9,0% в дебюте



Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин; В любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

Рисунок 3. Старт и интенсификация лечения СД2 при $HbA_{1c} > 9,0\%$ в дебюте

Для пациентов с HbA_{1c} в пределах 7,6–9,0%, имеющих более жесткие индивидуальные целевые значения контроля гликемии, достижение этих целей назначением монотерапии не представляется возможным. В этой ситуации сразу с момента диагностики СД2 наиболее целесообразным является назначение **комбинации 2 сахароснижающих препаратов**, воздействующих на разные механизмы развития болезни. К наиболее распространенным рациональным комбинациям относятся сочетания метформина (базового препарата, снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, аГПП-1 или СМ (глиниды).

Назначение комбинаций метформина с иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2 предпочтительно у лиц, входящих в группу высокого риска развития гипогликемических состояний, поскольку именно такие комбинации характеризуются минимальным риском гипогликемий. Эти же комбинации наиболее оправданы у лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение.

У больных с неудовлетворительным гликемическим контролем (при значениях HbA_{1c} более 8,5%) часто используются комбинации метформина с препаратами СМ или с инсулином. Следует учесть, что в данном случае весьма эффективными могут оказаться иНГЛТ-2, оказывающие сахароснижающее действие независимо от уровня инсулина в крови.

В зависимости от конкретной ситуации (индивидуального профиля переносимости препаратов, их побочных действий или противопоказаний) возможны и другие разрешенные комбинации сахароснижающих препаратов, указанные в табл. 3.

Назначение нерациональных комбинаций недопустимо (см. Приложение 3. «Перечень нерациональных и/или неразрешенных к применению комбинаций сахароснижающих препаратов»).

2 ЭТАП – ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ (КОМБИНАЦИЯ 3 ПРЕПАРАТОВ)

Принятие решения об активном действии (усилении либо принципиальном изменении терапии при ее недостаточной эффективности) следует осуществить не позже чем через 6 мес. Однако в случае ухудшения самочувствия пациента либо отсутствия признаков эффективности лечения решение по изменению лечения может быть принято раньше.

В случае достижения индивидуальных целей метаболического контроля или снижения уровня HbA_{1c} более чем на 1,0% от исходного за 6 мес. наблюдения используемую ранее комбинированную терапию следует продолжить.

При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня HbA_{1c} менее чем на 1% от исходного за 6 мес. наблюдения, на втором этапе необходимо назначение комбинации 3 препаратов, одним из которых может быть инсулин.

В любой комбинации 3 препаратов рекомендуется использование метформина (при отсутствии противопоказаний).

Назначение нерациональных комбинаций недопустимо (см. Приложение 3. «Перечень нерациональных и/или неразрешенных к применению комбинаций сахароснижающих препаратов»).

3 ЭТАП – ДАЛЬНЕЙШАЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ (КОМБИНИРОВАННАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ)

Решение о дальнейшей интенсификации терапии должно быть принято не позднее чем через 6 мес. после 2-го этапа (контроль HbA_{1c} при этом рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес.).

В случае достижения индивидуальных целей гликемического контроля применявшуюся ранее комбинацию 3 сахароснижающих препаратов следует продолжить.

Если комбинированная терапия оказалась недостаточно эффективной даже при использовании 3 препаратов, то рекомендуется инициировать или интенсифицировать инсулинотерапию.

Основные принципы назначения инсулинотерапии на данном этапе – см. в разделе «Инициация и интенсификация инсулинотерапии».

Выбор терапевтической тактики при исходном уровне $HbA_{1c} >9,0\%$

На рис. 3 представлена схема выбора стартовой сахароснижающей терапии (1 этап) и ее интенсификация (2 и 3 этапы) при исходном уровне $HbA_{1c} >9\%$.

1 ЭТАП – СТАРТ ТЕРАПИИ

На старте лечения необходимо определить индивидуальное целевое значение HbA_{1c} .

Исходный уровень $HbA_{1c} >9\%$ в «дебюте» заболевания как правило подразумевает необходимость срочного устранения глюкозотоксичности (т.е. токсичного воздействия глюкозы на органы и ткани, в том числе на β -клетки поджелудочной железы). Такое интенсивное снижение гликемии возможно только при назначении инсулинотерапии (или комбинации инсулина с другими сахароснижающими препаратами).

Режимы назначения инсулина могут быть различными (см. раздел «Инициация и интенсификация инсулинотерапии»).

Эта инсулинотерапия может носить временный характер. Если в течение короткого времени удается устранить токсическое воздействие глюкозы на поджелудочную железу, то β -клетки вновь начинают секретировать инсулин в достаточных количествах.

В редких случаях, когда в «дебюте» заболевания определяется уровень HbA_{1c} более 9%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы

декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия), то можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов.

В случае ограниченных материальных ресурсов основой такой комбинации должны стать препараты СМ, как средства с максимальной инсулинсекреторной способностью. Новый класс сахароснижающих препаратов иНГЛТ-2, имеющий инсулиннезависимый механизм действия, может способствовать значимому снижению HbA_{1c} в данной клинической ситуации.

В дальнейшем, при достижении целей терапии в течение 6 мес. комбинированную терапию можно продолжить. Но в случае отсутствия эффекта обязательен переход на инсулинотерапию.

2 И 3 ЭТАПЫ – ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ

Если в течение 6 мес. инсулинотерапии достигнуты индивидуальные цели гликемического контроля или уровень HbA_{1c} снизился более чем на 1,5%, то в этом случае возможен переход на комбинацию 2 или 3 сахароснижающих препаратов с отменой инсулинотерапии.

Если целевой уровень гликемии сохраняется и на протяжении последующих 6 мес. наблюдения, то комбинированную терапию можно продолжить.

В любой комбинации 2 или 3 препаратов рекомендуется использование метформина (при отсутствии противопоказаний).

Назначение нерациональных комбинаций недопустимо (см. Приложение 3. «Перечень нерациональных и/или неразрешенных к применению комбинаций сахароснижающих препаратов»).

Если же за 6 мес. терапии цель не достигнута или уровень HbA_{1c} снизился менее чем на 1,5%, то терапию инсулином необходимо интенсифицировать.

Основные принципы назначения инсулинотерапии – см. в разделе «Инициация и интенсификация инсулинотерапии».

Инициация и интенсификация инсулинотерапии

Содержание данного раздела отражает основные положения клинических рекомендаций по оптимизации и интенсификации инсулинотерапии при СД2, дополненные с учетом появления различных видов аналогов инсулина [26].

Патогенез СД2, характеризующегося в том числе неуклонным снижением функции β -клетки, указывает на большую вероятность возникновения необходимости инсулинотерапии с течением времени, особенно с учетом тенденции к более раннему возрасту дебюта заболевания и увеличению продолжительности жизни.

С момента установления диагноза больные СД2 должны быть осведомлены о возможном назначении

инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания.

Для преодоления существующих барьеров необходимо объяснять пациентам следующие ключевые моменты:

- инсулинотерапия с течением времени может потребоваться большинству пациентов с СД2;
- инсулинотерапия – это эффективный метод управления диабетом, а не показатель неудачного лечения или неблагоприятного течения заболевания;
- можно подобрать режим инсулинотерапии с учетом образа жизни пациента;
- субоптимальный гликемический контроль на фоне максимально переносимых доз пероральных сахароснижающих препаратов уже является поводом задуматься об инсулинотерапии;
- безопасность инсулинотерапии абсолютно доказана;
- современные инсулины позволяют подобрать оптимальную схему инсулинотерапии с учётом индивидуальных особенностей пациента.

Инициация инсулинотерапии при СД2 показана в следующих ситуациях:

- у лиц с впервые выявленным СД2 – при уровне $HbA_{1c} > 9\%$ и наличии выраженной клинической

симптоматики декомпенсации;

- у лиц с анамнезом СД2 – при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций;
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- при кетоацидозе;
- при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Перед плановым переводом больного на инсулинотерапию **НЕОБХОДИМО** обучить пациента методам самоконтроля; предупредить о возможности гипогликемии, информировать о ее симптомах и методах устранения и профилактики; пересмотреть принципы питания.

В настоящее время в Российской Федерации при лечении больных СД2 применяются **только генно-инженерные человеческие инсулины и их аналоги** (их основные характеристики перечислены в **приложении 4**):

Таблица 4. Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии при СД2

Образ жизни	Течение заболевания	Выбор режима инсулинотерапии
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Пациент неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии/ проявляет готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии ▪ Размеренный образ жизни ▪ Низкая физическая активность ▪ Живет один ▪ Не может справиться с интенсивным режимом инсулинотерапии 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций ▪ Уровень HbA_{1c} выше целевого на 1,0–1,5% ▪ Гипергликемия натощак 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + ПССП/аГПП-1 ▪ Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 1–2 раза в день + ПССП/аГПП-1
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Активный образ жизни ▪ Физические нагрузки, занятия спортом ▪ Мотивация к самоконтролю ▪ Способность справиться с требованиями к режиму инсулинотерапии и частоте инъекций 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций ▪ Уровень HbA_{1c} выше целевого более чем на 1,5% ▪ Гипергликемия натощак и после еды 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия 1–2 раза в день ± ПССП ▪ Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) 1–2 раза в день ± ПССП ▪ Готовая комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия и аналога инсулина ультракороткого действия 1–2 раза в день ± ПССП
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Уровень HbA_{1c} выше целевого более чем на 1,5% ▪ Гипергликемия натощак и после еды 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином ▪ Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2–3 раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином

- ультракороткого действия (аналоги инсулина человека);
- короткого действия;
- средней продолжительности действия;
- длительного действия (аналоги инсулина человека);
- сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека);
- готовые смеси инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов;
- готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия;
- готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия.

Выбор режима инсулинотерапии зависит от ряда факторов: образа жизни, режима питания, мотивации на проведение самоконтроля, физической активности, уровня HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак и после еды (табл. 4).

Показаниями для интенсификации инсулинотерапии при СД2 являются:

- отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3–6 мес.;
- дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии);
- режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии.

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ СД2

Интенсификация инсулинотерапии может быть осуществлена несколькими способами (общая схема рекомендаций по началу, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии (ИТ) при СД2 представлена на рис. 4).

Базис-болюсный режим:

аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином

или

инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2–3 раза в день + инсу-

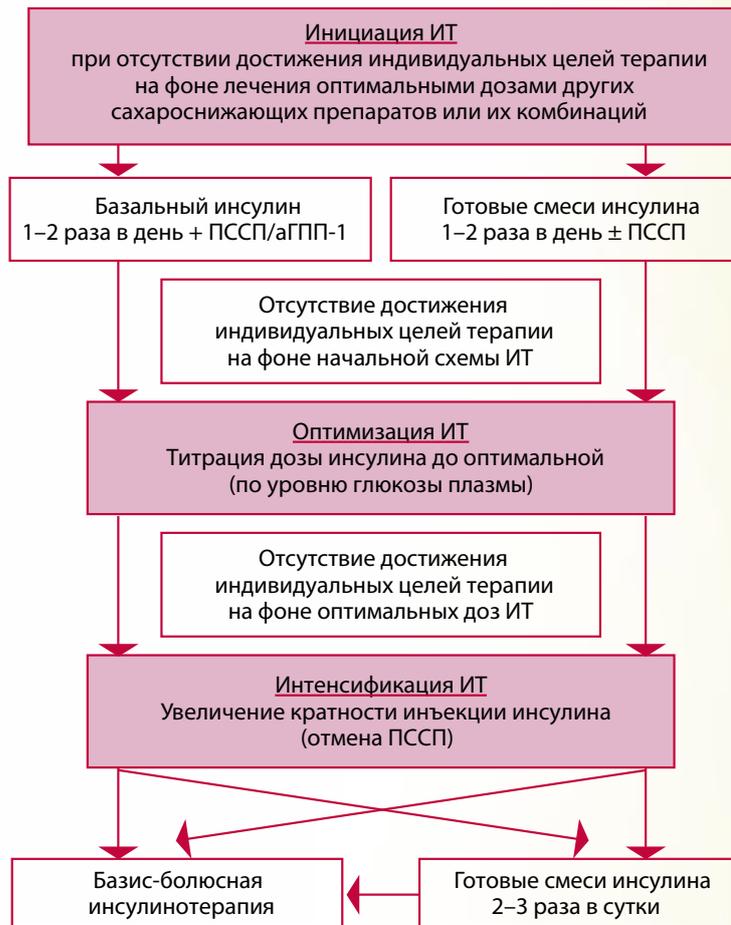


Рисунок 4. Общая схема рекомендаций по началу, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии (ИТ) при СД2

лин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином.

Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина: готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином

или

готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином.

Режим многократных инъекций перед едой:

аналог инсулина ультракороткого действия

или

инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином.

ДОЗЫ ИНСУЛИНА

Дозы инсулина индивидуальны, увеличение проводится постепенно, до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. Не существует ограничений в дозе инсулина.

Стартовая доза **базального инсулина** при инициации инсулинотерапии обычно составляет 10 ЕД или 0,1–0,2 ЕД/кг. Алгоритм титрации базального аналога инсулина прост и эффективен. Доза инсулина титруется каждые 3 дня, до достиже-

ния целевых значений HbA_{1c} . Титрация дозы осуществляется по среднему уровню глюкозы плазмы натощак за 3 предшествующих дня. Шаг титрации зависит от исходного уровня гликемии и обычно в амбулаторных условиях составляет 1–2 ЕД (или около 10% от ранее вводившейся дозы).

Старт инсулинотерапии с **двухфазного аналога инсулина** возможен с одной инъекции (начальная доза 12 ЕД) непосредственно перед ужином или во время ужина с постепенным увеличением дозы до целевых значений глюкозы плазмы натощак или с двух инъекций перед ужином и завтраком по 6 ЕД с постепенной титрацией дозы по уровню глюкозы плазмы натощак/перед ужином. При использовании схемы с введением инсулина в виде 1 инъекции в случае неэффективности дозы 30 ЕД обычно требуется ее разделение на 2 инъекции (утром и вечером) с последующей титрацией, а при необходимости следует добавить 3-ю инъекцию (в обед).

Прандиальный инсулин обычно начинают с дозы 1 ЕД на 1 хлебную единицу. Для подбора дозы прандиального инсулина недостаточно контролировать только уровень HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак. Необходимо мониторировать уровень постпрандиальной гликемии. Титрация дозы прандиального инсулина обычно проводится 1 раз в 3 дня в амбулаторных условиях или ежедневно в стационаре (до достижения целевых значений гликемии).

Схема инициации, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии показана на рис. 4.

Предпочтительно применение современных инсулинов (аналогов инсулина), ассоциирующихся с меньшим риском гипогликемий, более физиологическим действием, меньшей вариабельностью действия, простотой титрации, а значит – большей эффективностью в сравнении с человеческими инсулинами.

Достижение целевых значений гликемического контроля для предупреждения развития осложнений и улучшения качества жизни пациентов определяет активную тактику ведения больных с подбором адекватных доз, проведением самоконтроля гликемии и мониторингом HbA_{1c} .

Следует отметить необходимость активного привлечения самих больных в процесс управления СД посредством их обучения. Тесный контакт между врачом и пациентом, понимание целей и путей их достижения существенно улучшают результаты лечения.

Заключение

Настоящее обновление Консенсуса РАЭ по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД2 сохраняет приоритет индивидуального подхода к каждому пациенту, эффективность и безопасность проводимого лечения в качестве основополагающих принципов при выборе тактики лечения.

Определение индивидуальных целей терапии с учетом возраста, наличия осложнений, риска гипогликемий и стратификация терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня метаболического контроля являются необходимыми условиями для обеспечения персонализированного подхода к лечению.

Данные базовые рекомендации по лечению больных СД2 созданы с учетом всех зарегистрированных в данный момент в Российской Федерации сахароснижающих препаратов, отражают современные представления по безопасности этих средств и могут потребовать пересмотра по истечении определенного временного промежутка и накопления новых объемов научной информации либо возникновения необходимости определения места новых лекарственных средств в терапевтических схемах.

Приложение 1

Соответствие гликированного гемоглобина HbA_{1c} среднесуточным показателям глюкозы плазмы

HbA_{1c} , %	Глюкоза, ммоль/л						
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Снижение HbA_{1c} на монотерапии	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, влияющие на инсулинорезистентность				
Бигуаниды: • метформин • метформин • пролонгированного действия	1,0–2,0%	<ul style="list-style-type: none"> низкий риск гипогликемии не влияет на массу тела улучшает липидный профиль доступен в фиксированных комбинациях (с СМ, иДПП-4) снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД2 и ожирением снижает риск развития СД2 у лиц с НТГ потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с СМ) низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> желудочно-кишечный дискомфорт риск развития лактацидоза (редко) 	Противопоказан при СКФ <45 мл/мин., при печеночной недостаточности; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме; ацидозе любого генеза; беременности и лактации. Препарат должен быть отменен за 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур.
Тиазолидиндионы • пиоглитазон • росиглитазон	0,5–1,4%	<ul style="list-style-type: none"> снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон) низкий риск гипогликемии улучшение липидного спектра крови потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток снижают риск развития СД2 у лиц с НТГ 	<ul style="list-style-type: none"> прибавка массы тела периферические отеки увеличение риска сердечно-сосудистых событий (росиглитазон) увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин медленное начало действия высокая цена 	Противопоказаны при заболеваниях печени; отеках любого генеза; сердечной недостаточности любого функционального класса; ИБС в сочетании с приемом нитратов; кетоацидозе; в комбинации с инсулином; при беременности и лактации.
Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретогоги)				
Препараты сульфонилмочевины • гликлазид • гликлазид МВ • глимепирид • гликвидон • глипизид • глипизид ретард • глибенкламид	1,0–2,0%	<ul style="list-style-type: none"> быстрое достижение эффекта опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ) низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> риск гипогликемии быстрое развитие резистентности прибавка массы тела нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином 	Противопоказаны при почечной (кроме, гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
Глиниды • репаглинид • натеглинид	0,5–1,5%	<ul style="list-style-type: none"> контроль постпрандиальной гипергликемии быстрое начало действия могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания 	<ul style="list-style-type: none"> риск гипогликемии (сравним с СМ) прибавка массы тела отсутствует информация по долгосрочной эффективности и безопасности применение кратно количеству приемов пищи высокая цена 	Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.

Средства с инкретиновой активностью

<p>Ингибиторы ДПП-4</p> <ul style="list-style-type: none"> • ситаглиптин • вилдаглиптин • саксаглиптин • линаглиптин • алоглиптин 	0,5–1,0%	<ul style="list-style-type: none"> • низкий риск гипогликемий • не влияют на массу тела • доступны в фиксированных комбинациях (с метформином) • потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> • нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности • высокая цена 	<p>Возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглиптин без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина); противопоказаны при кетоацидозе; беременности и лактации</p>
<p>Агонисты рецепторов ГПП-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • эксенатид • лираглутид • ликсисенатид 	0,8–1,8%	<ul style="list-style-type: none"> • низкий риск гипогликемии • снижение массы тела • снижение АД • потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> • желудочно-кишечный дискомфорт • формирование антител (преимущественно на эксенатиде) • потенциальный риск панкреатита (не подтвержден) • инъекционная форма введения • нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности • высокая цена 	<p>Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации</p>
Средства, блокирующие всасывание глюкозы				
<p>Ингибиторы альфа-глюкозидаз – акарбоза</p>	0,5–0,8%	<ul style="list-style-type: none"> • не влияет на массу тела • низкий риск гипогликемии • снижает риск развития СД2 у лиц с НТГ 	<ul style="list-style-type: none"> • желудочно-кишечный дискомфорт • низкая эффективность • прием 3 раза в сутки 	<p>Противопоказан при заболеваниях ЖКТ; почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации</p>
Средства, блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках				
<p>Ингибиторы НГЛТ-2</p> <ul style="list-style-type: none"> • дапаглифлозин • эмпаглифлозин • канаглифлозин* 	0,8–0,9%	<ul style="list-style-type: none"> • низкий риск гипогликемии • снижение массы тела • эффект не зависит от наличия инсулина в крови • умеренное снижение АД 	<ul style="list-style-type: none"> • риск урогенитальных инфекций • риск гиповолемии • высокая цена 	<p>Противопоказаны при кетоацидозе, беременности, лактации, снижении СКФ: <60 мл/мин./1,73 м² (дапаглифлозин) <45 мл/мин./1,73 м² (эмпаглифлозин) <45 мл/мин./1,73 м² (канаглифлозин). Требуется осторожность при назначении:</p> <ul style="list-style-type: none"> - в пожилом возрасте (см. инструкцию к применению) - при хронических урогенитальных инфекциях - при приеме мочегонных средств

ИНСУЛИНЫ

Инсулин	1,5–3,5%	<ul style="list-style-type: none"> • высокая эффективность • снижает риск микро- и макрососудистых осложнений 	<ul style="list-style-type: none"> • высокий риск гипогликемии • прибавка массы тела • требует частого контроля гликемии • инъекционная форма • относительно высокая цена 	Нет противопоказаний и ограничений в дозе.
---------	----------	---	--	--

*Ожидается регистрация в РФ в 2015 г.

Приложение 3

Перечень нерациональных и/или неразрешенных к применению комбинаций сахароснижающих препаратов

СМ+Глинид
аГПП-1+иДПП-4
два препарата СМ
ТЗД+инсулин
инсулин короткого (ультракороткого) действия + иДПП-4 или аГПП-1 или Глинид или СМ
иНГЛТ + аГПП-1 (не исследована)

Приложение 4

Характеристика препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Действие		
		начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	через 5–15 мин.	через 1–2 ч.	4–5 ч.
	Инсулин аспарт			
	Инсулин глулизин			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	через 20–30 мин.	через 2–4 ч.	5–6 ч.
Средней продолжительности действия*	Изофан-инсулин человеческий генно-инженерный*	через 2 ч.	через 6–10 ч.	12–16 ч.
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин	через 1–2 ч.	не выражен	до 29 ч.
	Инсулин детемир			до 24 ч.
Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	через 30–90 мин.	отсутствует	Более 42 ч.
Готовые смеси инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов*	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	Такие же, как у инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют отдельно		
Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия*	Двухфазный инсулин лизпро	Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и НПХ инсулинов, т.е. в смеси они действуют отдельно		
	Двухфазный инсулин аспарт			
Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30	Такие же, как у аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия, т.е. в смеси они действуют отдельно		

*Перед введением следует тщательно перемешать.

Инсулины лизпро, аспарт, гларгин, детемир разрешены к применению у детей с 2 лет и беременных пациенток.

Инсулин деглудек и готовая комбинация деглудек + аспарт разрешены к применению с 18 лет.

Список сокращений

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
 LADA – медленно прогрессирующий аутоиммунный сахарный диабет взрослых
 агПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
 АД – артериальное давление
 ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
 ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
 иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
 иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
 ИТ – инсулинотерапия
 Мет – метформин

НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа
 НПХ – нейтральный протамин Хагедорна
 НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
 ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни
 Пио – пиоглитазон
 ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
 РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов
 СД – сахарный диабет
 СД2 – сахарный диабет 2 типа
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СМ – сульфонилмочевина
 ТЗД – тиазолидиндионы
 ХБП – хроническая болезнь почек

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. №1S. С. 1–112. doi: 10.14341/DM20151S1-112.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. 2011. №4. С. 6–17. doi: 10.14341/2072-0351-5810.
3. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine practice*. 2009; 15 (6): 540–559. doi: 10.4158/EP.15.6.540.
4. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58 (3): 429–442. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0.
5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008; 358 (24): 2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
6. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009; 360 (2): 129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
7. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective 22. observational study. *BMJ*. 2000; 321 (7258): 405–412.
8. Group A.C., Patel A., MacMahon S., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008; 358 (24): 2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы 24. специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). // Сахарный диабет. 2013. №1 (приложение 1). С. 1–120. doi: 10.14341/DM20131S1-121.
10. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Diabetes care*. 2011; 34 (6): 1431–1437. doi: 10.2337/dc10-2361.
11. Pospisilik J.A., Martin J., Doty T., et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2003; 52 (3): 741–750.
12. Mu J., Woods J., Zhou Y.P., et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55 (6): 1695–1704. doi: 10.2337/db05-1602.
13. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2013; 369 (14): 1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
14. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013; 369 (14): 1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
15. Ussher J.R., Drucker D.J. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocrine reviews*. 2012; 33 (2): 187–215. doi: 10.1210/er.2011-1052.
16. Egan A.G., Blind E., Dunder K., et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *The New England journal of medicine*. 2014; 370 (9): 794–797. doi: 10.1056/NEJMp1314078.
17. Sturis J., Gotfredsen C.F., Romer J., et al. GLP-1 derivative liraglutide in rats with beta-cell deficiencies: influence of metabolic state on beta-cell mass dynamics. *British journal of pharmacology*. 2003; 140 (1): 123–132. doi: 10.1038/sj.bjp.0705397.
18. Xu G., Stoffers D.A., Habener J.F., Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999; 48 (12): 2270–2276. doi: 10.2337/diabetes.48.12.2270.
19. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C., et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes care*. 2007; 30 (2): 389–394. doi: 10.2337/dc06-1789.
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA News Release (25-nov-2013): FDA requires removal of certain restrictions on the diabetes drug Avandia. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm376516.htm>.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 2015;(1):5-23

Перспективы терапии сахарного диабета 2 типа: роль ингибиторов SGLT2 в профилактике сердечно-сосудистых осложнений



Касымалиева Р., Цой О., Мейрамова Г., Тримова Р., Цзян М.
ММЦ «Private Clinic Almaty», г. Алматы

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире достигла эпидемического уровня и продолжает расти. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), ежегодно фиксируются более 5 млн. смертей от СД, приблизительно 10 млн. новых случаев заболевания, количество пациентов, у которых не диагностировано заболевание, достигает порядка 175 млн. Доказано, что диабет считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, от которых умирает около 80% пациентов. В настоящее время известно, что поражение миокарда при сахарном диабете типа 2 (СД2) определяется не только атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и наличием специфических изменений в миокарде. Проявления атеросклероза являются результатом нарушения многоуровневых каскадных взаимодействий, в которых участвуют эндотелиальные клетки артериальной стенки, гемодинамическая среда, компоненты крови, медиаторы воспаления и т.д.

Изучение аутопсий миокарда умерших, страдавших при жизни СД2, показало наличие в миокарде фиброзных рубцов, замещающих значительные участки мышечной ткани. Количество капиллярных сосудов в миокарде было резко снижено, микроскопически хроническая ишемия миокарда характеризовалась атрофическими, дистрофическими и некробиотическими изменениями кардиомиоцитов с диффузным и очаговым интерстициальным склерозом; отмечалась вакуолизация саркоплазмы кардиомиоцитов, жировая дистрофия. Общеизвестно, что, являясь высокоспециализированной тканью, миокард практически все субстраты получает из крови. Изменения сократительного аппа-

рата кардиомиоцитов – атрофия и лизис миофибрилл были наиболее выражены на периферии кардиомиоцитов, вблизи капилляров, что может говорить о прямом токсическом действии гиперинсулинемии и гипергликемии на кардиомиоциты. Изменения в микроциркуляторном русле у больных СД2 отличались вариантностью и полиморфностью. По-видимому, изменения в миокарде при СД2 запускают «каскадный механизм» миокардиальной дисфункции, приводящей к развитию и прогрессированию недостаточности кровообращения.

Для оптимизации метаболического контроля при СД2 необходимо тщательное мониторирование всех показателей гликемической триады – глюкозы плазмы натощак

(ГПН), постпрандиальной гликемии (ППГ) и гликированного гемоглобина (HbA1), что, безусловно, будет ассоциироваться со снижением риска развития осложнений. Несмотря на широкий арсенал препаратов для лечения СД2, значительной доле пациентов так и не удается поддержание гликемии в пределах целевых значений. Учитывая, что СД2 – хроническое прогрессирующее заболевание, достижение адекватного контроля с течением времени становится более сложным. Инсулинотерапия, прием традиционных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) нередко приводят к увеличению массы тела, и связаны с риском развития гипогликемических реакций. Крупные исследования (ADOPT, VADT, ACCORD, ADVANCE) под-

твердили, что интенсивное лечение до жесткого контроля гликемии пациентов с СД повышает риск развития тяжелых гипогликемий на фоне большинства существующих способов терапии. С учетом эффективности и безопасности в основе выбора сахароснижающего препарата при СД2 наиболее оправдан персонализированный подход. В связи с этим, поиски и разработки новых терапевтических опций для лечения СД2 являются актуальными в диабетологии. Появление и внедрение в клиническую практику такого инновационного класса сахароснижающих препаратов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа позволили оптимизировать лечение больных СД2.

У здоровых людей суточная фильтрация глюкозы в клубочках почек составляет около 180 г. Эта глюкоза практически полностью реабсорбируется в проксимальном канальце нефрона переносчиками SGLT1 и SGLT2. Повышение концентрации глюкозы в плазме крови ведет в линейной зависимости к росту ее фильтрации в клубочках. При возрастании скорости поступления глюкозы в проксимальный каналец выше 260–350 мг/мин./1,73 м², например, у пациентов с СД, избыток глюкозы превышает резорбтивный потенциал, и она выделяется с мочой. У здорового взрослого человека это соответствует концентрации глюкозы в крови около 10–11 ммоль/л (180–200 мг/дл). 90% глюкозы реабсорбируется в S1-сегменте, где основным натрий-зависимым переносчиком глюкозы, ответственным за реабсорбцию, является SGLT2-белок. Ингибирование SGLT2 посредством независимого от инсулина механизма действия приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой, что способствует снижению глюкозы плазмы с последующим снижением массы тела. Представленные данные показывают, что мы имеем новый метод лечения сахарного диабета, основанный на до сих пор не использовавшемся принципе – уменьшении гипергликемии путем уменьшения реабсорбции глюкозы

почками. Достигается этот эффект угнетением натрий-глюкозного котранспортера (SGLT2) в проксимальном канальце. В результате теряется до 80–90 г глюкозы за сутки, 300–400 ккал для пациентов с СД2, как правило, имеющих избыточный вес, весьма привлекательное дополнительное свойство этой группы препаратов. Достаточно важным, является тот факт, что ингибиторы SGLT2 снижают гипергликемию без опасности развития гипогликемии. Проведенные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о благоприятном спектре действия ингибиторов SGLT2 и хорошую переносимость. Безопасность этой группы сахароснижающих средств обусловлена тем, что они обладают крайне узким спектром действия: ингибируют специфический натрий-глюкозный котранспортер, представленный практически только в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефрона. Наряду с диетой и физическими упражнениями они могут быть использованы как в качестве монотерапии у пациентов, которые плохо переносят метформин, или у пациентов с неадекватным гликемическим контролем в качестве дополнения к существующим противодиабетическим препаратам, включая инсулин. Мета-анализ имеющихся данных показал, что ингибиторы SGLT2 эффективно снижают HbA1c на 0,7% без увеличения риска гипогликемии. Они также обладают дополнительными клиническими преимуществами, включая снижение массы тела и снижение артериального давления.

Данный класс препаратов отличается уникальным инсулиннезависимым механизмом действия. Одним из современных представителей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа является эмпаглифлозин Jardiance (Empagliflozin), механизм действия которого основан на блокировании реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению экскреции глюкозы и снижению уровня гликемии. Результаты многочисленных

исследований свидетельствуют, что применение эмпаглифлозина как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими противодиабетическими препаратами, включая инсулин, способствует достоверно значимому снижению уровня HbA1c, уменьшению массы тела и АД.

В представленных данных исследований у 2701 пациента с СД 2 типа в течение 24 недель оценивались эффективность и профиль безопасности эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг в режиме монотерапии. Участники были рандомизированы в группу плацебо (n=825), группу эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. (n=831) и группу эмпаглифлозина в дозе 25 мг/сут. (n=821). Динамика снижения HbA1c составила -0,62 и -0,68% соответственно. В комбинации с метформином уровень HbA1c снизился на (-0,57 и -0,64% соответственно), пиоглитазоном (-0,48 и -0,61%), метформин + сульфонилмочевина (-0,64 и -0,59%). В 78-недельном исследовании (2477 пациентов) оценки эффективности эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг в день у пациентов, принимавших инсулин, привело к снижению уровня HbA1c на 0,46 и 0,62%. Применение эмпаглифлозина привело к снижению массы тела у больных СД2 на (-1,8 и -2,0 кг) и в монотерапии, и в комбинации с ПССП, к инсулину (-2,9 и -2,8 кг соответственно). Было отмечено снижение САД на 3,4 и 3,8 мм рт.ст. 19% больных имели в анамнезе инфекции мочеполовых путей, хронические или рецидивирующие инфекции. Инфекции мочевых путей чаще отмечались у женщин. Во всех группах превалировала легкая степень тяжести инфекций (6,9, 7,5 и 6,7% соответственно) над умеренной (1,1, 1,7 и 0,9%) и тяжелой (0,2, 0,1 и 0%). При этом инфекции половых путей умеренной степени тяжести наблюдались только в 0,1, 1,3 и 1,2% случаев соответственно, тяжелая степень отсутствовала. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность, безопасность, переносимость и фармакокинетика эмпаглифлозина у пациентов с СД2.

Hospitalisation for heart failure

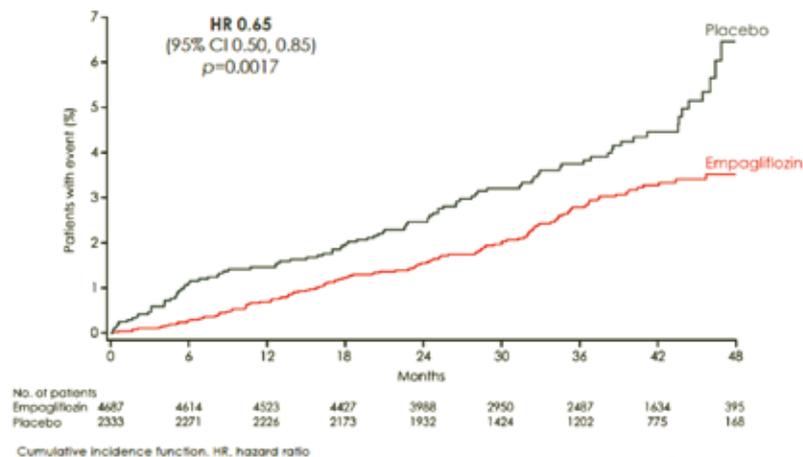


Рисунок 1.

CV death

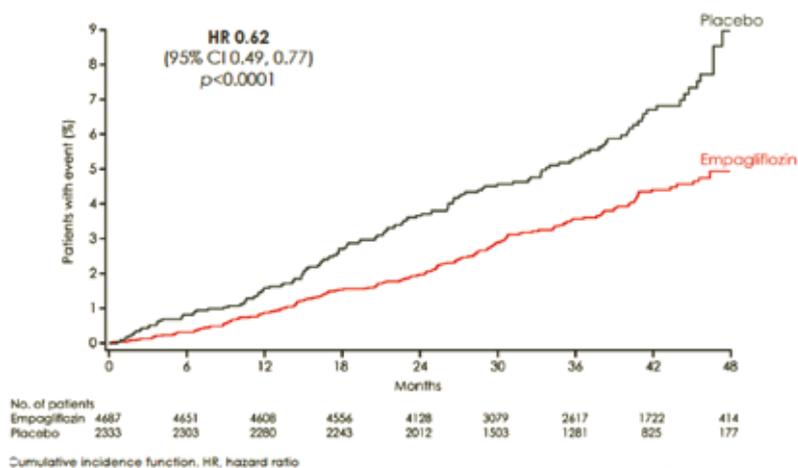


Рисунок 2.

All-cause mortality

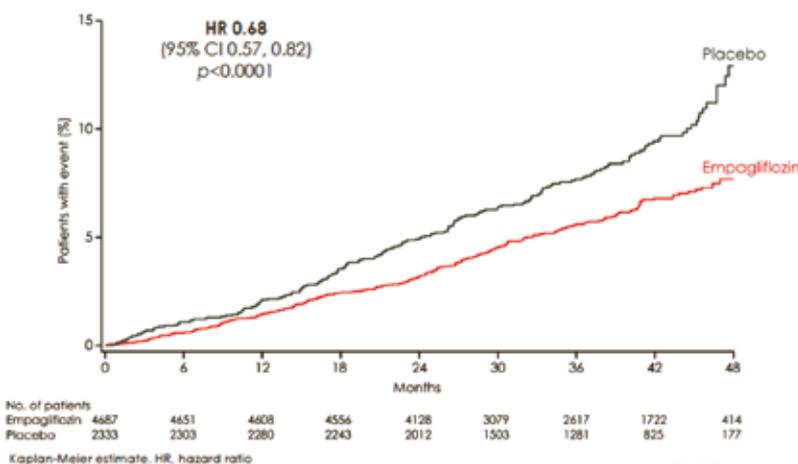


Рисунок 3.

408 пациентов получали эмпаглифлозин в дозе 5, 10 или 25 мг один раз в день в течение 12 недель. Первичной конечной точкой было изменение в уровне HbA1c после 12 недель. Результаты исследования продемонстрировали дозозависимое снижение уровня HbA1c от исходного уровня (5 мг: -0,4%, 10 мг: -0,5%, 25 мг: -0,6%; p<0,0001 по сравнению с плацебо (+0,09%)). Глюкоза в плазме натощак (ГПН) снизилась (5 мг: -1,29 ммоль/л, 10 мг: -1,61 ммоль/л, 25 мг: -1,72 ммоль/л; p<0,0001 по сравнению с плацебо (0,04 ммоль/л)). Вес тела уменьшился во всех группах (все дозы p<0,001 по сравнению с плацебо). Частота побочных явлений была сопоставима с группой плацебо (32,9%) и эмпаглифлозина (29,1%). Наиболее часто в группе, принимавшей эмпаглифлозин, отмечалась поллакиурия (3,3% против 0% в группе плацебо) и назофарингит (2,0% против 1,2% в группе плацебо). Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) были зарегистрированы в 1,6% случаев против 1,2% в группе плацебо. Половые инфекции были зарегистрированы у 2% больных на эмпаглифлозине против 0% в группе плацебо. Ни ИМП, ни инфекции половых органов не привели к преждевременному прекращению приема эмпаглифлозина. Таким образом, у пациентов с СД2 применение эмпаглифлозина привело к дозозависимому, клинически значимому снижению уровня HbA1c, ГПН и массы тела по сравнению с плацебо. Эмпаглифлозин хорошо переносился и продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

Исследование, проведенное с участием 7020 пациентов из 42 стран, 590 регионов поставило целью изучить долгосрочные последствия приема эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг один раз в день по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной медицинской терапии на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Результаты данного исследования отражены в нижеприведенных диаграммах.

Применение Эмпаглифлозина привело к снижению госпитализации по поводу сердечной недостаточности у

пациентов с СД2 на 35% (рис. 1).

Эмпаглифлозин снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 38% (рис. 2).

Применение эмпаглифлозина приводит к улучшению выживаемости за счет уменьшения всех причин смертности на 32% (рис. 3).

Таким образом, Эмпаглифлозин является селективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), препятствующего реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах и не позволяющим уже отфильтрованной почками глюкозе попадать обратно в кровоток и ускоряющим ее выведение с мочой. Применение в клинической практике показало снижение уров-

ня HbA1c без риска гипогликемии, снижение веса и артериального давления. Прием эмпаглифлозина был связан с некоторым увеличением половых инфекций, которое не явилось поводом для прекращения лечения. Для оптимизации терапии СД2 Эмпаглифлозин может применяться в дозах 10 и 25 мг однократно в день независимо от приема пищи:

- в виде монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости, двухкомпонентной терапии – в комбинации с метформином, сульфонилмочевинной, пиогли-

тазоном, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4);

- трехкомпонентной терапии – добавление к комбинации «метформин + сульфонилмочевина», «метформин + иДПП-4», «метформин + пиоглитазон», «метформин + базальный инсулин», «метформин + агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)»;
- четырехкомпонентной терапии – добавление к комбинации «метформин + иДПП-4 + базальный инсулин», «метформин + сульфонилмочевина + базальный инсулин», «метформин + базальный инсулин + агонист ГПП-1». ■

Список литературы

1. Давыдов А.Л., Кулешов Е.В., Королева А.В. Современные представления о патогенезе поздних сосудистых осложнений при сахарном диабете. // Материалы научно-практических конференций ГВВ №2 за 2001 год «Диагностика, лечение и реабилитация больных в геронтологической клинике»: Сб. научн. трудов. Вып. 2-й. М.: Госпиталь №2 для ветеранов войн, 2001. С. 38–40.
2. Давыдов А.Л. Гемодинамические и метаболические нарушения у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с ишемической болезнью сердца. Автореф. Дис. ... д-ра мед. Наук. М., 2000.
3. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Пер. с англ. М.: Мир, 1989.
4. Coppock S.W. // Diabet Med. 1997. V. 14, Suppl. 3. P. 67–74. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375: 2215–22.
5. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002; 287: 2570–81.
6. Di Angelantonio E., Kaptoge S., Wormser D., et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA 2015; 314: 52–60.
7. Udell J.A., Cavender M.A., Bhatt D.L., Chatterjee S., Farkouh M.E., Scirica B.M. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 356–66.
8. Gallo L.A., Wright E.M., Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. Diab Vasc Dis Res 2015; 12: 78–89.
9. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M., et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 83–90.
10. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Jardiance (empagliflozin) tablets; prescribing information (<http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/Pis/Jardiance/jardiance.pdf>).
11. Haring H.U., Merker L., Seewaldt-Becker E., et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2013; 36: 3396–404.
12. Kovacs C.S., Seshiah V., Swallow R., et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 147–58.
13. Tikkanen I., Narko K., Zeller C., et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care 2015; 38: 420–8.
14. Zinman B., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). Cardiovasc Diabetol 2014; 13:102.
15. Inzucchi S.E., Zinman B., Wanner C., et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab Vasc Dis Res 2015; 12: 90–100.
16. Tikkanen I. et al. Diabetes Care. SGLT2 inhibition reduces blood pressure in patients with T2DM and hypertension. <http://www.pace-cme.org>. 14.10.2014.

Психозэмоциональные особенности пациентов с сахарным диабетом

Валиева Д.А.

ВВК ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Татарстан», г. Казань

Цель исследования – изучение психозэмоциональных особенностей больных сахарным диабетом I и II типа с позиции врача-терапевта, эндокринолога с целью улучшения прогноза сахарного диабета. Актуальность проблемы. Одним из самых распространенных хронических заболеваний нашего времени является сахарный диабет (СД), представляющий не только угрозу жизни больного, но и фактор, влияющий на качество жизни. Сахарный диабет сопровождается ранней потерей трудоспособности, инвалидизацией, приводит к развитию тяжелых осложнений и снижению ресурсных запасов больного. Анализ литературы показывает, что вопросы изучения сахарного диабета касаются в основном соматического состояния больных. Работ, посвященных оценке психики при сахарном диабете, очень мало, они носят разрозненный характер, недостаточно глубоки и систематизированы, что обусловлено сложностью и полимодальностью предмета изучения. Кроме того, недостаточно внимания уделяется проблеме дифференциации внутри нозологии больных, в том числе роли разных типов сахарного диабета в течении и исходе заболевания, хотя доказано, что психологические отношения во многом определяют потенциал личности и являются ее движущей силой.

В последние десятилетия в связи с развитием идей восстановительной медицины становится все более актуальной задача определения ресурсов организма человека и его личности для успешного преодоления последствий различных заболеваний, сохранения или повышения способности к выполнению различных видов жизнедеятельности. В связи с этим для практиков, работающих в лечебных учреждениях, а также в учреждениях медико-социальной экспертизы и реабилитации, является крайне важным аспектом их деятельности определение не только клинического прогноза, но и социально-психологического прогноза, от которого зависит успешность адаптации больного к условиям жизни, связанным с болезнью.

Современная концепция сопровождения больных сахарным диабетом трактует это заболевание как «образ жизни», к которому они должны адекватно приспособиться, максимально используя свои собственные возможности и мероприятия по восстановлению и компенсации имеющихся нарушений. Любые

меры восстановительного лечения и реабилитационные программы могут быть реализованы лишь при сложившейся у больного личной потребности к адаптации в условиях хронического заболевания, а также при адекватной оценке его организма и психики.

К объективным факторам, снижающим возможности психики относятся: преморбидные особенности, возраст, форма, степень тяжести и длительность заболевания, наличие осложнений, психотравмирующие ситуации. Большое внимание уделяется изучению психологических факторов при сахарном диабете. Изучаются познавательные, интеллектуальные возможности больных сахарным диабетом, их эмоциональные и личностные особенности, отношение, адаптация к заболеванию, качество жизни, изменения психологических отношений в связи с болезнью.

Несмотря на многообразие таких работ, в них в основном лишь констатируются факты выявленных особенностей психики при сахарном диабете без попыток их дифференци-

рованного типологического анализа, хотя известно, что типологический подход к изучению личности с определением ее особенностей необходим для понимания реабилитационных и адаптационных возможностей больного.

Еще более проблемным является вопрос о методологии и методиках оценки функциональных, в том числе психологических, ресурсов человека, которые были бы доступны в работе с больными.

Материал и методы

Исследование проводилось в течение 2011–2012 гг. Проведено психодиагностическое обследование 32 человек, страдающих сахарным диабетом, имеющих различные медико-социальные показатели по полу, типу сахарного диабета. Исследование проводилось на базе МУЗ «Городская поликлиника №18».

Для достижения поставленных задач выделены две группы больных с диагнозом «сахарный диабет» в возрасте от 38 до 58 лет. Средний возраст составил $(47,08 \pm 1,35)$ года. Из обсле-

двумя с СД I типа было 16 человек, с СД II типа – 16 человек. Женщин 16 человек, мужчин 16 человек. Длительность СД по группе составила от 1 мес. до 41 года. По степени тяжести заболевания легкую имели 1 человек, среднюю – 14 человек, тяжелую – 17 человек. Большинство больных имели группу инвалидности: 5% – I группу, 58% – II группу, 37% – III группу. У остальных группа инвалидности отсутствовала, чаще всего по личным установкам больных (желание продолжать работать).

В качестве метода использовались тесты:

- Методика СМОЛ.
- Шкала депрессии Бека.
- Шкала тревоги Тейлора.

Опросник СМОЛ. Мини-мульт представляет собой сокращенный вариант СМОЛ, содержит 71 вопрос, 11 шкал, из них 3 оценочные. Первые 3 оценочные шкалы измеряют искренность испытуемого, степень достоверности результатов тестирования и величину коррекции, вносимую с чрезмерной осторожностью. Остальные 8 шкал являются базисными и оценивают свойства личности. Время проведения опроса не ограничивается. Производится подсчет «сырых» баллов по всем 11 показателям (оценочным и базовым) в соответствии с ключом к опроснику. Набранное количество баллов по каждому из показателей записывается в бланк теста в правой его части. По данным тестирования вычерчивается личностный профиль испытуемого. Высокими оценками для каждой из описанных выше шкал являются оценки в «сырых» баллах, превышающие их номинальные значения, соответствующие показателю 70 по шкале «Т». Низкими оценками считаются те, которые не превышают отметки 40 по шкале «Т».

Опросник Бека предназначен для диагностики депрессивных состояний. Несмотря на то что утверждения теста очень прямые и позволяют испытуемому скрывать свое истинное состояние, использование опросника Бека в клинической практике показало его высокую эффективность при скрининговых и предварительных обследованиях.

Тест можно проводить в групповом и индивидуальном вариантах. Результаты опросника высоко коррелируют с личностной и ситуативной тревожностью и алекситимией. Все утверждения опросника Бека являются прямыми, поэтому для подсчета общего результата необходимо просто просуммировать все баллы, соответствующие выбранным утверждениям.

Шкала тревоги Тейлора предложена им в 1955 г. и предназначена для измерения уровня тревожности. Рассматриваемая шкала состоит из 50 утверждений, на которые обследуемый должен ответить «да» или «нет». Утверждения отбирались из набора утверждений Миннесотского многоаспектного личностного опросника (ММПИ). Выбор пунктов для теста осуществлялся на основе анализа их способности различать лица с «хроническими реакциями тревоги». Тестирование продолжается 15–30 мин. Для удобства использования каждое утверждение предлагается испытуемому на отдельной карточке. Более известны варианты методики в адаптации Т.А. Немчинова, а также и В.Г. Норакидзе, который в 1975 г. дополнил опросник шкалой лжи, позволяющей судить о демонстративности, неискренности в ответах. Оба варианта опросника используются при индивидуальном и групповом обследовании, способны решать как теоретические, так и практические задачи и могут быть включены в батарею других тестов.

Выбор методов исследования обуславливался целями и задачами работы.

Результаты и их обсуждение

Любая хроническая болезнь, независимо от того, какова ее биологическая природа, какой орган или функциональная система оказываются пораженными ею, качественно изменяет всю жизнедеятельность человека, ставит его в психологически особые жизненные условия. Соматическое заболевание изменяет всю социальную ситуацию развития человека: изменяет уровень его психических возможностей, ведет к огра-

ничению контактов с людьми, т.е. оно меняет объективное место, занимаемое человеком в жизни, а также его «внутреннюю позицию» по отношению к себе самому и жизни в целом. Именно эта «внутренняя позиция», представляя систему отношений, в наибольшей степени отражает психологические особенности и реабилитационные возможности человека. Исходя из этого, дальнейшее исследование психологических особенностей больных СД и резервных возможностей их психики основывается на изучении личности с позиций ее системы отношений.

Были рассмотрены психологические особенности больных СД I и II типа. Наблюдение за больными СД I и II типа в процессе беседы, предшествующей проведению тестирования, позволило уже на данном этапе заметить некоторые особенности психики этих обследуемых. При взаимодействии с больными СД I типа обращает на себя внимание легкость, с которой они идут на контакт с оппонентом, их активный познавательный интерес к общению, к предлагаемым заданиям и результатам. Они охотно рассказывали о себе, были старательны и добросовестны в выполнении тестов, живо переживали как успехи, так и ошибки в работе. Внешне поведение их характеризовалось положительным эмоциональным фоном, ровным настроением, хорошим самоконтролем, сдержанностью в проявлении чувств.

У больных СД II типа, в отличие от больных СД I типа, в процессе обследования довольно часто (около 45% случаев) можно было наблюдать лабильность эмоционального состояния, колебания настроения с преобладанием его пониженного фона, склонность к слабодушным реакциям, раздражительности, фиксацию на психотравмирующих ситуациях, выраженные переживания по поводу здоровья. В некоторых случаях выявлялось формальное, безразличное отношение к общению, отсутствие желания рассказывать о себе и своей жизни, выполнять предлагаемые задания.

Изучение психоэмоциональных характеристик больных СД I и

II типа экспериментальным путем позволило также выявить некоторые особенности их психической сферы.

Психодиагностическое обследование включало применение сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (СМОЛ). Шкалы 1–9 являются базисными, клиническими шкалами. Графическое изображение результатов исследования по СМОЛ в зависимости от типа СД представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, в группе больных СД II, находящихся на этапе амбулаторного лечения, отмечается достоверное повышение по всем базисным шкалам, за исключением шкал психопатии и гипомании, по этим шкалам не наблюдается различий между группами. Показатели гипомании свидетельствуют об оптимизме, приподнятом настроении, энергичности и жизнерадостности. Закономерно, что данные черты одинаково выражены в группе лиц с СД I и СД II. Шкала 4 (психопатическая), выраженная в группах исследования (СД I и СД II), не имела достоверных отличий.

В группе лиц с СД II имелось повышение профиля на невротических шкалах 7 и 8, что говорит о выраженной тревожной реакции у этих пациентов. Отмечен пик профиля СМОЛ по шкале 2 (депрессия) с одновременно низкими показателями по шкале 9 (гипомания) у пациентов с СД II, что позволяет судить о преобладании депрессивного компонента в их психоэмоциональном состоянии. У пациентов с СД II явно имелся подъем профиля по шкале 1, характерного для ипохондрической реакции. Профиль СМОЛ у пациентов с СД II характеризовался ярко выраженным профилем по шкале 3 (истерия). У остальных пациентов с СД I не отмечено подъема профиля ни по одной шкале.

Таким образом, было выявлено, что для пациентов с СД II характерны астеническая (А), депрессивная (Д), тревожная (Т), ипохондрическая (Ип) и истерическая (Ис) психоэмоциональные реакции.

Далее сравним усредненные про-

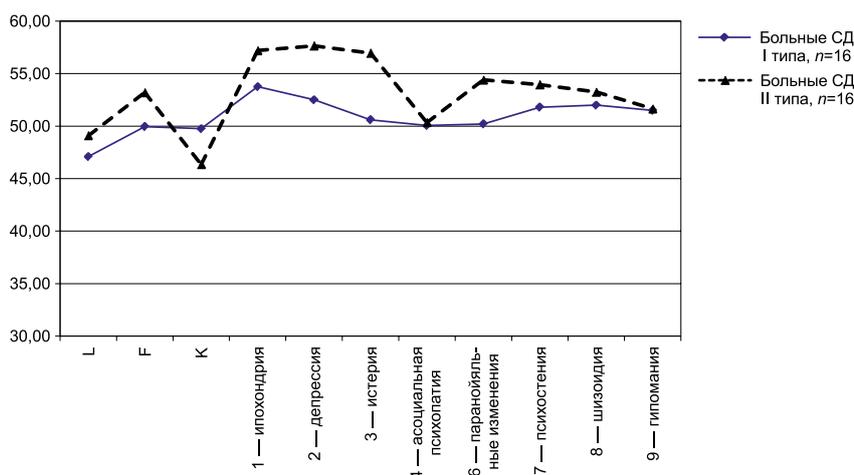


Рисунок 1. Усредненные личностные профили СМОЛ больных СД I и II типа

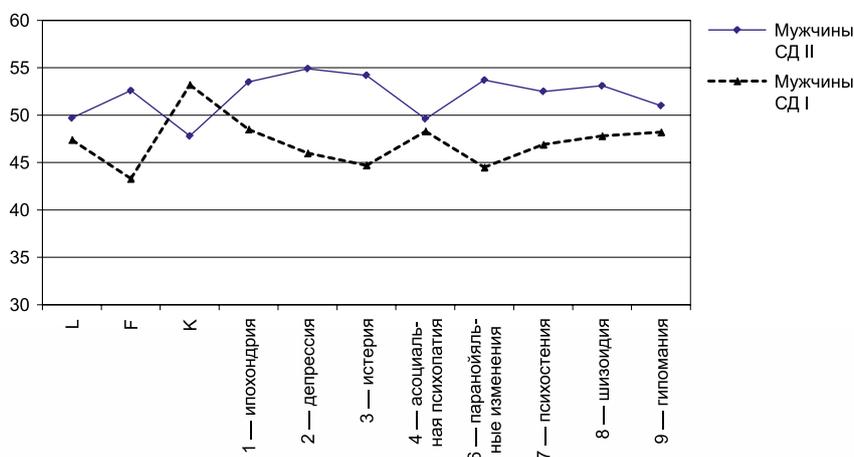


Рисунок 2. Усредненные личностные профили СМОЛ мужчин с СД I и II типа

фили СМОЛ у женщин и мужчин с СД I и СД II. Несмотря на то что усредненный личностный профиль СМОЛ у мужчин с СД I был расположен в пределах нормативного «коридора», он не имел линейный характер (рис. 2), значения большинства базисных шкал, за исключением 4-й, достоверно превышали соответствующие показатели в группе женщин с СД I.

Таким образом, мужчины при СД II типа более выражено реагируют на заболевание, нежели мужчины с СД I типа.

В группе больных с СД I и II типа также выделены подгруппы женщин, проанализированы их усредненные профили по методике СМОЛ (рис. 3).

Усредненный личностный профиль СМОЛ женщин с СД II уже не

находится в пределах нормативного «коридора», располагаясь по шкале 1 и 2 выше 60. Следовательно, из 4 подгрупп исследования женщины с СД II типа больше других нуждаются в психотерапевтической помощи.

Результаты анализа показывают, что в обеих подгруппах с СД II все выявленные закономерности выражены в большей степени, чем в группе больных СД I типа.

Следовательно, можно говорить о том, что уже при СД I типе женщины раньше начинают проявлять рост психостенических, истероидных и депрессивных, ипохондрических состояний. Тогда как при СД II типа мужчины «догоняют» их, также демонстрируя выраженный рост показателей по указанным шкалам. Причем и мужчины, и женщины с СД II типа приближаются друг к другу

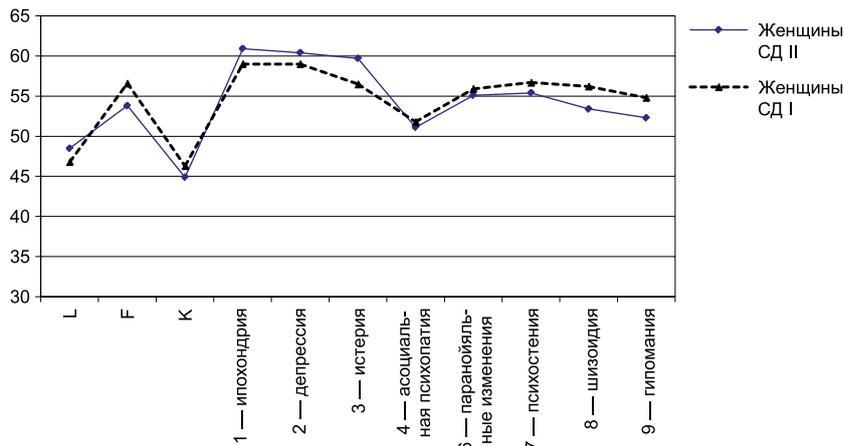


Рисунок 3. Усредненные личностные профили СМОЛ женщин с СД I и II типа

по общей картине психологических параметров, тогда как при СД I типа их личностные усредненные профили не являются параллельными.

Соотношение шкал достоверности также различалось у женщин с СД I и мужчин с СД I типа, отражая трудности адаптации у первой и стремление избежать излишней откровенности у второй из перечисленных категорий обследованных.

Полученные результаты подтверждают данные литературы о значительной распространенности выраженного эмоционального напряжения, клинически проявляющегося расстройствами депрессивного, истероидного, астенического и ипохондрического уровня у больных сахарным диабетом.

Развитию психической дезадаптации во всех случаях наряду с самим заболеванием и связанными с ним изменениями в жизни больного способствуют и другие отрицательные внешнесредовые воздействия, а также определенные особенности эмоционального, когнитивного и поведенческого реагирования больных. Результаты теста СМОЛ выявили сходство личностных свойств, преобладающих у больных всех обследованных подгрупп.

Полученные данные указывают на то, что затруднение реализации гетероагрессивных тенденций ввиду тщательного контроля поведения и стремления подавлять внешние проявления конфликтности характерны для пациентов с СД. Тот факт, что 4-я или 9-я шкала, являясь ведущей

шкалой профиля СМОЛ, достоверно в подгруппе мужчин с СД I типа, чем у больных других подгрупп, подтверждает, по нашему мнению, взаимосвязь между выраженностью стенических личностных характеристик и стрессоустойчивостью у мужчин с СД I.

Экспериментальные данные доказывают, что изменения со стороны личности у больных СД I типа все же не носят такого ярко выраженного характера, в отличие от больных СД II типа.

Уровни тревожности у больных сахарным диабетом I и II типа

Тревожность является свойством человека приходит в состояние повышенного беспокойства, испытывать страх и тревогу в специфических социальных ситуациях. Когда существует постоянная угроза социальному положению, финансовому благополучию и т.п., все вокруг предоставляется потенциально угрожающим.

С целью оценки уровня тревожности с помощью шкалы Тейлора всего было протестировано 32 пациента с СД I и СД II, из них 16 мужчин и 16 женщин. Различия особенностей эмоциональной сферы у больных СД I и СД II типа находят свое отражение в выраженности у них состояния тревожности ($p < 0,05$).

Результаты показали (табл. 1), что средний уровень тревожности в группе больных СД I достоверно превышает таковой у больных СД II.

Представленные в табл. 1 данные показывают, что у обследованных пациентов с СД I высокий (более 25 баллов по шкале Тейлора) и очень высокий (более 40 баллов) уровень тревожности имел место более чем у половины (54,8%) больных, средний с тенденцией к высокому уровню тревожности – у 31,7% больных. В то же время, если средний с тенденцией к низкому уровню тревожности отмечался лишь у 10,5% больных, то лица с низким уровнем тревожности среди обследованных пациентов вовсе отсутствовали.

У обследованных пациентов с СД II высокий (более 25 баллов по шкале Тейлора) уровень тревожности имел место у 20% больных, средний с тенденцией к высокому уровню тревожности – у 53,3% больных, средний с тенденцией к низкому уровню тревожности отмечался у 26,6% больных. В то же время лица с низким и очень высоким уровнем тревожности среди обследованных пациентов с СД II вовсе отсутствовали.

Очень высокая тревожность связана с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и с психосоматическими заболеваниями. Тем не менее тревожность не является изначально негативной чертой. Определенный уровень тревожности, «полезная тревога» – это естественная и обязательная особенность активной личности. Такая тревога изменяет характер поведения, ведет к усилению поведенческой активности, побуждает к более интенсивным и целенаправленным усилиям и тем самым выполняет адаптивную функцию. Однако в случае, если интенсивность и длительность тревоги не соответствует конкретной ситуации, это нарушает адаптацию и ведет к нарушениям поведенческой интеграции, а иногда и к клинически выраженным нарушениям психики и поведения. Значительные отклонения от уровня умеренной тревожности требуют особого внимания, так как при неблагоприятных жизненных обстоятельствах тревожность может угнетать человека особенно сильно.

Таблица 1. Суммарная оценка уровня тревожности по шкале Тейлора у пациентов с СД I и II типа (%)

Уровень тревожности по шкале Тейлора, баллы	СД I типа, %	СД II типа, %
Низкий, 0–5	–	–
Средний с тенденцией к низкому, 5–15	10,5	26,6
Средний с тенденцией к высокому, 15–25	31,7	53,3
Высокий, 25–40	50,0	20
Очень высокий, 40–50	4,8	–

При исследовании уровня тревожности по методике Тейлора нами выявлено, что очень высокий уровень тревожности имеют только больные СД II типа, тогда как среди больных СД I типа лица с таким уровнем тревоги не выявлялись. Пониженный уровень тревожности чаще имел место у больных СД I типа, нежели у больных СД II типа.

У обследованных мужчин с СД I типа средний балл по шкале Тейлора в целом по группе (n=16) составил 38, что соответствует высокому уровню тревожности. Следует отметить, что среднее значение по группе женщин с СД I типа также превышает уровень в женской группе с СД II типа и составляет 27 баллов (табл. 2).

Таким образом, повышенная тревожность является практически постоянным спутником и характерной чертой больных СД.

По данным литературы известно, что больным СД свойственна тревога. Тревожность больных СД II типа находит проявление в опасениях по поводу возможного ухудшения здоровья, боязни стать обузой для своих близких, оказаться неостребованным, немощным, одиноким, беспомощным человеком. Также у них имеет место страх смерти, беспокойство за судьбу своих детей, родственников. Опасения у больных СД I типа выражаются, главным образом, в беспокойстве за то, что окружающие, узнав о болезни, отвернутся от них, в связи с этим они испытывают страх перед непониманием другими, страх потери семьи и одиночества, страх недееспособности. Наше исследование подтверждает литературные данные.

Таблица 2. Средние уровни тревожности по тесту Тейлора в группах мужчин и женщин с СД I и II типа

Группа	Показатель	Тревожность (баллы)
Мужчины с СД I типа	M	38,0
	m	0,64
Мужчины с СД II типа	M	25,5
	m	0,37
Женщины с СД I типа	M	27,0
	m	0,34
Женщины с СД II типа	M	21,0
	m	0,84
	P ₁₋₂	<0,05
	P ₁₋₃	<0,05
	P ₁₋₄	<0,05
	P ₂₋₃	>0,05
	P ₂₋₄	<0,05

Выраженность депрессий у больных сахарным диабетом разного типа

Болезнь зачастую приносит в эмоциональное состояние человека новые черты. Чаще всего, наряду с астеническими проявлениями отмечаются выраженные невротические черты. У значительного числа больных эмоциональное состояние носит депрессивную окраску: они ощущают одиночество, беспомощность, покинутость, страх.

В рамках настоящего исследования было интересно выяснить, имеются ли какие-либо существенные различия у больных СД с разным уровнем депрессии по методике Бека в зависимости от медико-социальных показателей – пола и типа СД (табл. 3).

Из рис. 4 и 5 следует, что у больных СД I типа достоверно чаще (28%) встречается пониженный уровень депрессии в отличие от больных СД II типа (12%), а у лиц с СД II типа, напротив, чаще (27%) имеется повышенный уровень депрессии по

сравнению с больными СД I типа (8% случаев).

Итак, можно сделать вывод, что среди больных СД более благоприятные психологические возможности (в отношении депрессии) имеют больные СД I типа. Оценка депрессии лиц с СД II типа требует более тщательного подхода.

У мужчин и женщин с СД преобладающим уровнем депрессии является средний (65% и 60% соответственно) (рис. 6, 7). Таким образом, существенных различий по признаку пола в группах обнаружено не было (p=0,43544, p>0,05).

Ситуация хронической болезни, изменяя объективное положение личности в обществе, требует перестройки ее субъективных отношений. Если этого не происходит, то могут возникнуть трудности в овладении новой социальной функцией, конфликты с окружающими или «внутренний разлад». Болезнь может существенно трансформировать самооценку – она начинает приобретать неустойчивый и часто заниженный характер (больной начинает считать себя ущерб-

Таблица 3. Медико-социальные показатели больных СД с различным уровнем депрессии по методике Бэка

Уровень депрессии			Легкий	Средний	Высокий	Всего	Критерий достоверности различий
Пол	Мужской	абс. ч.	2,24	10,4	3,36	16	p>0,05
		%	14	65	21	100	
	Женский	абс. ч.	3,36	9,6	3,04	16	
		%	21	60	19	100	
Тип СД	Первый	абс. ч.	4,48	10,24	1,28	16	p<0,05
		%	28	64	8	100	
	Второй	абс. ч.	1,92	9,76	4,32	16	
		%	12	61	27	100	

ным, неуверенным, несчастливым). Отношение к заболеванию зачастую может носить неадекватный характер – от полного игнорирования заболевания с недооценкой тяжести состояния до «ухода» в болезнь с переоценкой ее тяжести, когда мотивы выздоровления или сохранения жизни начинают определять всю жизнедеятельность больного.

Сахарный диабет, как показало наше исследование, изменяет эмоциональное состояние человека, усиливая спектр личностных изменений и негативных эмоций: психостеничность, истероидность и ипохондрию, депрессивность, тревожность и т.п.

Таким образом, такая хроническая соматическая болезнь, как СД, сопровождается рядом изменений в психологическом состоянии человека.

Сказанное позволяет сделать вывод, что знания особенностей системы отношений больного способствуют более глубокому пониманию его психики, раскрытию реабилита-

ционных возможностей и помогают осуществлять более рациональный, своевременный и качественный подход к планированию и проведению процесса реабилитации.

Анализ психологических отношений больного и некоторых других сторон его психической деятельности позволяет оценить характер и глубину имеющихся нарушений, наметить пути и методы психокоррекционной работы.

Выводы

У больных сахарным диабетом II типа отмечается достоверное повышение по всем базисным шкалам, за исключением шкал психопатии и гипомании (p<0,05), по этим шкалам не наблюдается различий между группами. В группе лиц с сахарным диабетом II типа имелось повышение профиля по невротическим шкалам 7 и 8. Отмечен пик профиля по шкале 2 (депрессия) с одновременно низкими показателями по шкале 9

(гипомания) у пациентов с сахарным диабетом II типа (p<0,05), что позволяет судить о преобладании депрессивного компонента в их психоэмоциональном состоянии. У пациентов с сахарным диабетом II типа явно имелся подъем профиля по шкале 1 (p<0,05), характерного для ипохондрической реакции. Профиль СМОЛ у пациентов с сахарным диабетом II типа характеризовался ярко выраженным профилем по шкале 3 (истерия) (p<0,05).

По опроснику СМОЛ получено, что у больных женщин с сахарным диабетом II типа отмечаются пики по шкалам ипохондрии, депрессии и истерии (более 60 Т-баллов) – так называемый невротический наклон профиля (p<0,05). Кроме того, имеется незначительный пик по шкале паранойяльных изменений во всех группах с сахарным диабетом, кроме мужчин с сахарным диабетом I типа (p<0,05). В то же время у пациентов с сахарным диабетом

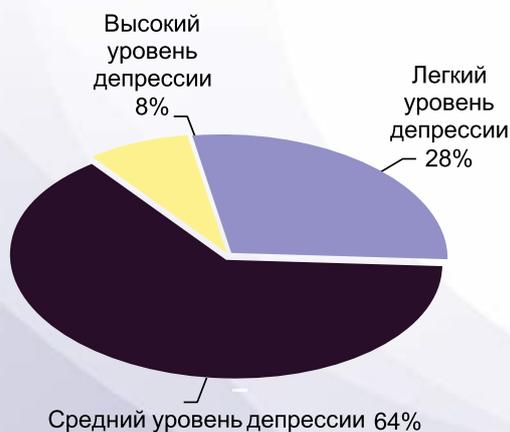


Рисунок 4. Доли больных СД I типа с различным уровнем депрессии

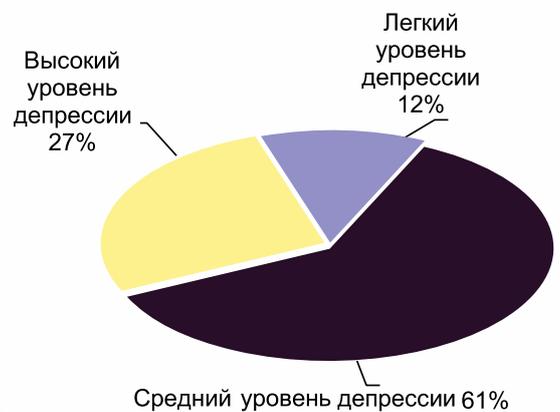


Рисунок 5. Доли больных с СД II типа с различным уровнем депрессии

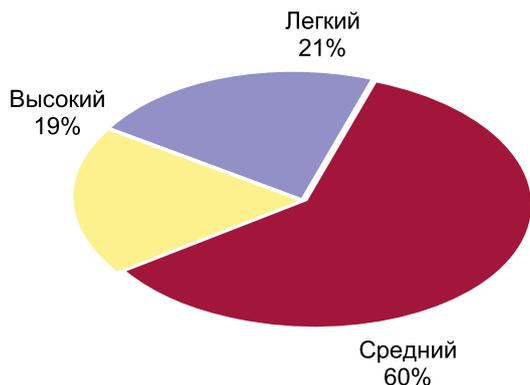


Рисунок 6. Доли мужчин с СД I и СД II типа с различным уровнем депрессии



Рисунок 7. Доли женщин с СД I и СД II типа с различным уровнем депрессии

I типа большинство профилей находится в пределах нормативного разброса.

У обследованных пациентов с сахарным диабетом I типа высокий (более 25 баллов) и очень высокий (более 40 баллов) уровень тревожности имел место более чем у половины (54,8%) больных, средний с тенденцией к высокому уровню тревожности – у 31,7% больных. У обследованных пациентов с сахарным диабетом II типа высокий уровень тревожности имел место у 20% больных, средний с тенденцией к высокому уровню тревожности – у 53,3% больных, средний с тенденцией к низкому уровню тревожности отмечался у 26,6% больных. В то же время лица с низким и очень высоким уровнем тревожности среди обследованных пациентов с сахарным диабетом II типа отсутствовали.

У больных сахарным диабетом I типа достоверно чаще (28%) встречается пониженный уровень депрессии в отличие от больных сахарным диабетом II типа (12%), а у лиц с сахарным диабетом II типа, напротив, чаще (27%) имеется повышенный уровень депрессии по сравнению с больными сахарным диабетом I типа (8% случаев). У мужчин и женщин с сахарным диабетом преобладающим уровнем депрессии является средний (65 и 60% соответственно).

Содержание глюкозы в крови напрямую связано с тревожностью и депрессией, т.е. тревожность, выраженная депрессия и сахар в крови высокие. То же самое с холестерином и другими показателями.

Суммируя все вышеизложенное, можно сделать следующий вывод: самоконтроль – основа успешного лечения и профилактика осложнений сахарного диабета. Система самоконтроля включает знание особенностей клинических проявлений и лечения заболевания, контроль за показателями сахара крови и мочи, диетой, массой тела. Развитие системы самоконтроля является на сегодняшний день одним из важных элементов в лечении сахарного диабета. Успешное лечение диабета подразумевает, что врач и пациент вместе работают над улучшением обмена веществ. Чтобы пациент с сахарным диабетом мог успешно справляться со своим заболеванием, он должен знать как можно больше о причинах, признаках, осложнениях и лечении заболевания.

Практические рекомендации

В заключение необходимо указать на некоторые аспекты организации помощи пациентам с сахарным диабетом, так как для достижения существенных успехов в лечении необходимо сократить пропасть между работой научных коллективов и реальным положением дел в практическом здравоохранении. В этой связи наряду с перспективными научно-клиническими стратегиями следует разрабатывать и внедрять в практику абсолютно необходимые для наших пациентов программы.

Всем пациентам, независимо от типа сахарного диабета, показаны проведение анкетирования для выявления шкал тревоги и депрессии.

В условиях эндокринологического кабинета необходимо создать благоприятные условия для снижения депрессии и тревоги. Для больных сахарным диабетом среди обязательных консультаций специалистов необходимо включить психотерапевта.

Приоритетные направления государственной политики в области эндокринологии должны быть направлены на:

- создание диабетических школ, осуществляющих обучение пациентов;
- организацию патронажной службы для престарелых с сахарным диабетом, помощи потерявшим зрение вследствие осложнений диабета, социально незащищенным;
- создание телефонной горячей линии для информационной поддержки пациентов с сахарным диабетом;
- организацию системы подготовки медицинских сестер, студентов медицинских училищ и вузов основам обучения пациентов с сахарным диабетом, саморегуляции диабета;
- государственное обеспечение пациентов с сахарным диабетом средствами самоконтроля, лекарственными средствами;

Только общими усилиями можно добиться повышения уровня оказания помощи пациентам с сахарным диабетом и качества их жизни. Много уже сделано, но еще больше предстоит сделать. ■

Список литературы находится в редакции

Гепатобилиарная система и адаптационные возможности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа



Ахмадуллина Г.И.¹, Курникова И.А.²

¹ ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, г. Ижевск

² Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии медицинского факультета, г. Москва

В работе представлены результаты исследования функционального состояния гепатобилиарной системы и реабилитационных возможностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У большинства пациентов оказалась затянута поглотительная (9 больных (50%) – $T_{\text{макс}} = 14,989 \pm 1,477$ мин.), экскреторная (9 пациентов (50%) – $T_{1/2} = 61,644 \pm 10,761$ мин.) функции гепатоцитов, а также моторная функция желчного пузыря (8 больных (44,4%) – $T_{\text{макс}} = 51,775 \pm 11,294$ мин.). Нарушения поглотительной и экскреторной функций печени зависели от длительности сахарного диабета, уровня гликемии, состояния жирового обмена и массы тела. Реабилитационные возможности организма оказались высокими у 55,6% пациентов и находились в зависимости от состояния поглотительной функции печени, давности сахарного диабета и компенсации углеводного и жирового обменов.

ИМТ – индекс массы тела, МФИ – морфофункциональный индекс, РФП – радиофармпрепарат, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, УЗИ – ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Актуальность

Патология гепатобилиарной системы и сахарный диабет 2 типа неразрывно связаны между собой, в связи с развивающейся при диабете неалкогольной жировой болезнью печени, описанной еще в 1980 г. Ludwig J. Ранее, проведенные нами исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в структуре коморбидной патологии заболевания органов пищеварения занимают 2-е место после сердечно-сосудистой патологии. Среди заболеваний ор-

ганов пищеварения патология гепатобилиарной системы на первом месте [2]. До сих пор неалкогольная жировая болезнь печени остается сложно диагностируемым заболеванием, так как отсутствуют четкие диагностические критерии, не разработаны алгоритмы лечения, в то время как прогностическая значимость жирового гепатоза, стеатогепатита высока. Комбинация сахарного диабета 2 типа и неалкогольного стеатогепатита в 2–2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 4, 5, 6]. Наличие неалкогольного стеатогепатита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа связано с ранним прогрессированием атеросклероза и более высоким риском развития сердечно-сосудистых

заболеваний [1, 4], что в совокупности может снижать реабилитационные возможности организма. Исследования сохранности адаптационных возможностей организма, его резервов, связи с функциональным состоянием печени на сегодняшний день отсутствуют. В обыденной клинической практике врачи не оценивают реабилитационные возможности организма в связи с нехваткой времени, отсутствием простых и достоверных методов оценки. Эндокринологи и гастроэнтерологи, каждый по отдельности, занимаются диагностикой и лечением «своей» патологии, недооценивая практическую значимость сохранности адаптационных возможностей организма. В связи с этим необходимо проведение исследований в данной об-

ласти, поиск взаимосвязей между сахарным диабетом, состоянием внутренних органов и реабилитационными возможностями организма, внедрение в практику методов оценки реабилитационного прогноза.

Цель исследования: изучить функциональное состояние печени, желчного пузыря и сохранность резервов адаптации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, оценить связь функционального состояния гепатоцитов с уровнем компенсации углеводного обмена, длительностью заболевания, состоянием жирового обмена и реабилитационными возможностями организма.

Материал и методы

Было обследовано 18 человек с СД 2 типа (мужчин – 5, женщин – 13 человек). Всем пациентам были проведены кроме общеклинических методов исследования, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ), динамическая гепатобилисцинтиграфия. Исследования проводились на гамма-камере «МВ-9100» с использованием компьютерного обеспечения «Super-Segams» на базе ЭВМ «МВ-9101А». В качестве радиофармпрепарата (РФП) применяли – Бромезиду, меченную ^{99m}Tc. Свежеприготовленный раствор РФП вводили внутривенно

из расчета 1,1 Мбк на 1 кг массы тела больного в 1,0 мл раствора. Больных обследовали натошак в положении лежа на спине, в передней проекции. Режим сбора информации – 1 кадр в минуту. Суммарное время динамической записи составляет 90 мин. На 45 мин. исследования, при условии визуализации желчного пузыря, больному под детектором гамма-камеры применялся желчегонный завтрак (2 сырых яичных желтка). В динамике оценивали функциональные показатели: время максимального накопления препарата в печени, в желчном пузыре ($T_{\text{макс}}$), время снижения активности РФП от максимальной (T) в печени, время поступления РФП в желчь и кишечник [3]. Для оценки реабилитационных возможностей и прогноза заболевания оценивался у всех пациентов морфофункциональный индекс – МФИ (патент на изобретение №2344751 от 27.01.2009 г.) с автоматизированной оценкой морфофункционального индекса (Св. №2007613898 от 12.09.07 г.). Формула расчета МФИ включала средние значения АД, ЧСС, рост, вес и возраст пациента. Компенсированному течению сахарного диабета и высокому уровню адаптационных возможностей организма соответствовали значения $\text{МФИ} \leq 0$. Состояние субкомпенсации и средний уро-

вень функциональных резервов организма отражало значение $0 \leq \text{МФИ} < 1$. При $\text{МФИ} > 1$ имела место декомпенсация диабета и низкий уровень функциональных возможностей организма. Обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 6,0 (Matematica, Matlab, Harvard Graphics) американской фирмы StatSoft (1995 г.). Базовыми методами статистического исследования были: линейная описательная статистика (Discriptive Statistics) с исчислением корреляции средних, стандартных отклонений (corr/means/SD), критерия Стьюдента (t-test for independent samples) и кластерный анализ (Cluster Analisis). Анализ корреляции переменных производился по методу Пирсона при нормальных распределениях и по методу Спирмена (ранговая корреляция) при других типах распределения. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Так же использовалось математическое моделирование путем построения 3D-графиков для определения величины связи между явлениями.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациентов составил $50,2 \pm 7,25$ года, средняя длительность диабета $10 \pm 5,42$ года. Большинство

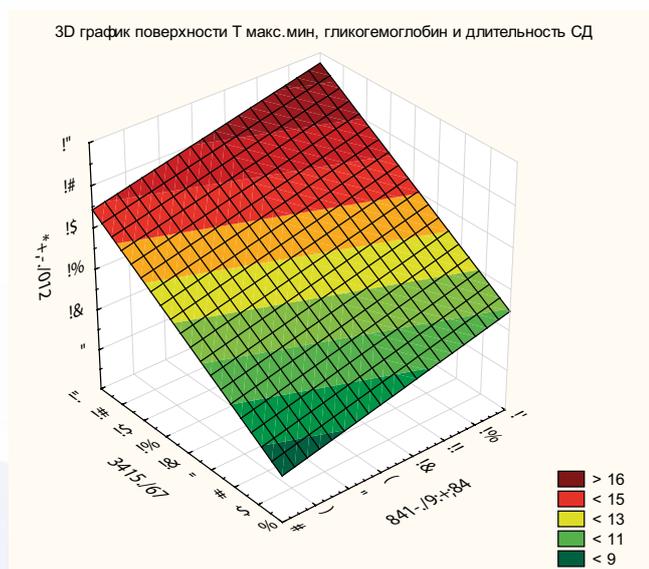


Рисунок 1. Корреляционные связи между $T_{\text{макс}}$, длительностью сахарного диабета и уровнем гликогемоглобина

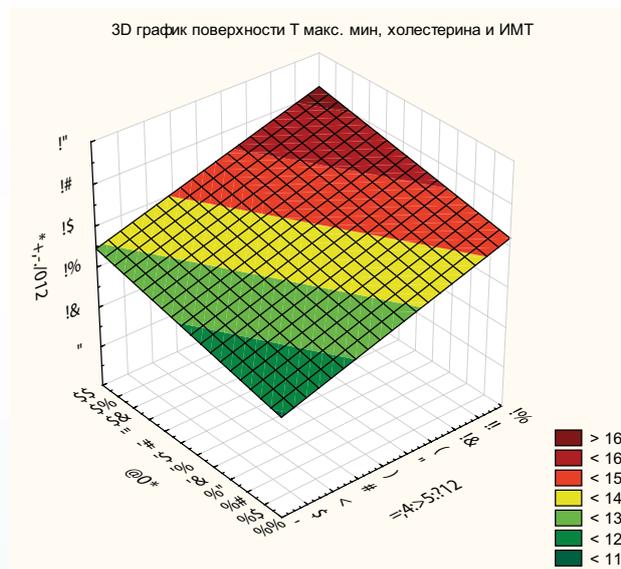


Рисунок 2. Корреляционные связи между $T_{\text{макс}}$, ИМТ, уровнем холестерина

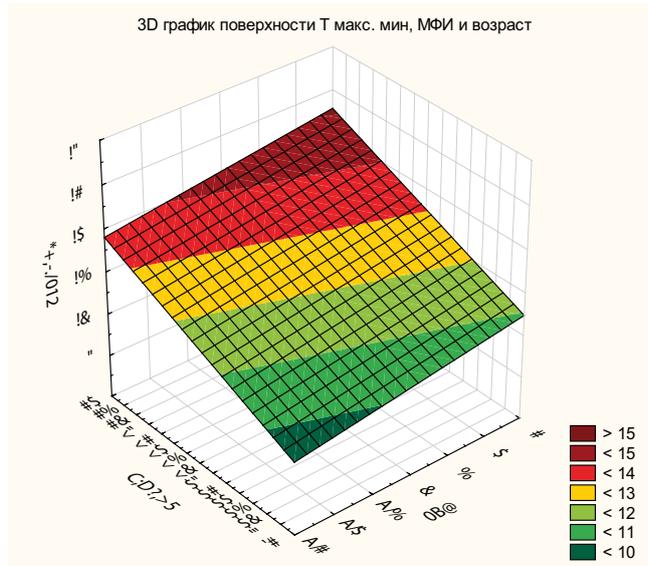


Рисунок 3. Корреляционные связи между T_{\max} , МФИ и возрастом пациента

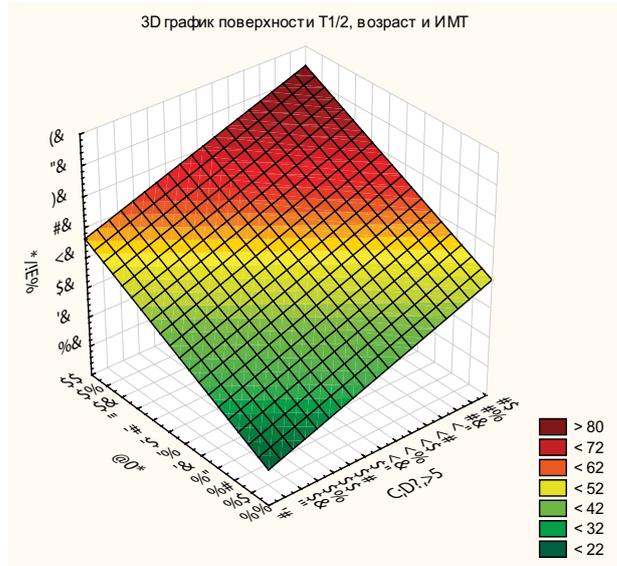


Рисунок 4. Корреляционные связи между $T_{1/2}$, ИМТ и возрастом пациента

пациентов (68,75%) к моменту исследования находились в условиях хронической гипергликемии ($HbA1c = 10,62 \pm 0,91\%$). Большая часть больных имела избыточный вес или ожирение различной степени: избыточный вес у 6 человек (33,3%) ($ИМТ = 26,78 \pm 1,33 \text{ кг/м}^2$), ожирение 1 степени – у 5 человек (27,8%) ($ИМТ = 31,74 \pm 1,78 \text{ кг/м}^2$), ожирение 2 степени – у 4 пациентов (22,2%) ($ИМТ = 37,0 \pm 1,15 \text{ кг/м}^2$), ожирение 3 степени – у одного больного ($ИМТ = 42 \text{ кг/м}^2$). У двоих обследованных пациентов ИМТ соответствовал норме ($ИМТ = 23,2 \pm 0,184 \text{ кг/м}^2$). Большинство больных (12 человек – 66,7%) получали комбинированную сахароснижающую терапию (инсулинотерапия + пероральные таблетированные препараты), двое пациентов (11,1%) – только таблетированные препараты, 4 больных (22,2%) были на инсулинотерапии.

В ходе комплексного обследования пациентов с сахарным диабетом 2 типа изменения со стороны гепатобилиарной системы были обнаружены практически у каждого. В то же время жалобы на боли или дискомфорт в правом подреберье предъявляли только 5 человек (27,8%). У этих пациентов по данным анамнеза, объективного обследования и УЗИ органов брюшной полости у 3 (16,7%) че-

ловек были выявлены перегибы в области шейки желчного пузыря и гепатомегалия, у 4 (22,2%) человек – признаки хронического панкреатита, у 2 пациенток (11,1%) – хронический бескаменный холецистит. Среди 13 (72,2%) пациентов без жалоб патологические изменения отсутствовали у 4 (22,2%) человек, перегиб желчного пузыря был выявлен у 3 (16,7%) пациентов, гепатомегалия – у 3 (16,7%), признаки хронического бескаменного холецистита – у 2 человек (11,1%), желчнокаменной болезни – у 4 обследованных пациентов (22,2%), хронического панкреатита – у 9 человек (50%). По данным УЗИ картину жирового гепатоза описывали у 15 человек (83,3%), у 3 человек были нормальные размеры, экзогенность и эхоструктура печени (16,7%).

Анализ результатов динамической гепатобилисцинтиграфии показал, что более чем у половины обследованных пациентов была нарушена функция печени. Поглотительная функция была затянута у 9 человек (50%), T_{\max} составила $14,989 \pm 1,477$ мин. ($p \leq 0,05$), у 9 – в пределах нормы ($T_{\max} = 10,0 \pm 1,677$ мин.). Экскреторная функция печени была ускорена у 2 человек (11,1%), $T_{1/2}$ составила $25,95 \pm 3,05$ мин. ($p \leq 0,01$), затянута у 9 пациентов (50%) – $T_{1/2} =$

$61,644 \pm 10,761$ мин., ($p \leq 0,05$), в пределах нормы – у 7 человек (38,9%) – $T_{1/2} = 40,971 \pm 5,644$ мин. Поступление в холедох РФП наступило в $17,357 \pm 10,69$ мин., в кишечник – в $41,733 \pm 39,928$ мин. Время максимального накопления препарата в желчном пузыре соответствовало норме у 6 пациентов (33,3%) ($T_{\max} = 35,0 \pm 3,391$ мин.), у 8 человек (44,4%) – было замедленное ($T_{\max} = 51,775 \pm 11,294$ мин., $p \leq 0,01$), у 2 больных (11,1%) РФП не накапливался в желчном пузыре из-за спазма сфинктера Люткенса, 2 пациентам не было проведено исследование функции желчного пузыря по техническим причинам.

По данным биохимического анализа крови синдром цитоллиза был выявлен у 4 человек (22,2%): АЛТ $59,25 \pm 14,728$ ЕД/л, АСТ $48 \pm 3,464$ ЕД/л. Дислипидемия была выявлена у половины обследованных больных: у 10 пациентов (55,6%) – повышение уровня общего холестерина и у 9 (50%) – уровня триглицеридов ($6,094 \pm 1,824$ ммоль/л и $3,379 \pm 2,57$ ммоль/л, соответственно).

При оценке биологической составляющей реабилитационного потенциала – МФИ – среди больных с СД 2 типа 10 пациентов (55,6%) имели высокие реабилитационные возможности, 2 человека (11,1%) – средние, 6 пациентов (33,3%) – низкие.

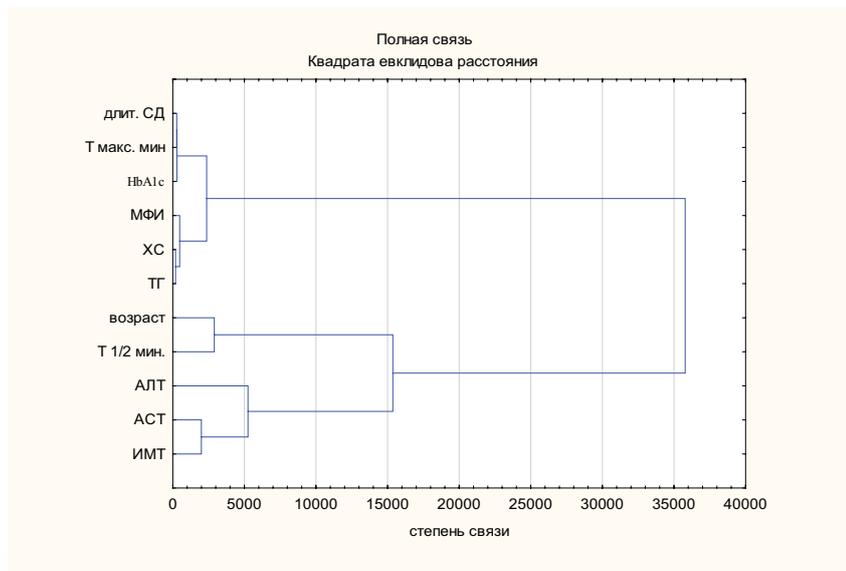


Рисунок 5. Иерархическая диаграмма распределения статистически значимой взаимосвязи между признаками (кластерный анализ)

Статистический анализ графика поверхностей с использованием расстояния взвешенных наименьших квадратов позволил выявить взаимосвязь функционального состояния печени с длительностью диабета и уровнем компенсации углеводного обмена (рис. 1).

А именно, при повышении уровня гликогемиoglobина и увеличение длительности диабета замедляется поглотительная функция гепатоцитов ($r=0,58$, $p<0,05$). Такая же ситуация обстоит и с экскреторной функцией. Значительное ухудшение экскреторной функции начинается после 10 лет заболевания диабетом ($r=0,75$, $p<0,05$).

Поглотительная функция гепатоцитов также зависела от массы тела и уровня холестерина. При увеличении ИМТ и нарастании гиперхолестеринемии замедляется поглотительная функция (рис. 2). Уже при нормальном значении холестерина (3 ммоль/л), но при наличии ожирения (ИМТ 34 кг/м² и выше) начинается повышение $T_{\text{макс}}$ выше 12 мин.

Функциональное состояние печени зависело от возраста пациента и сохранности резервов адаптации (рис. 3). Чем старше человек и ниже реабилитационные возможности

организма, тем хуже поглотительная функция печени. Печень является биохимической лабораторией в организме человека, и сохранность ее основных функций важна для всех видов обмена веществ, что, в конечном итоге, обеспечивает способность организма поддерживать постоянство внутренней среды в изменяющихся условиях внешней среды. Следовательно, важно при обследовании пациентов с сахарным диабетом обращать внимание не только на основные биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени, но и оценивать реабилитационные возможности организма, просчитывать реабилитационный прогноз для каждого пациента, так как эти две составляющие взаимосвязаны друг с другом.

Экскреторная функция печени у обследованных пациентов существенно зависела от массы тела и возраста (рис. 4). Увеличение массы тела сопровождается жировой инфильтрацией гепатоцитов и замедляет экскреторную функцию печени, а с возрастом физиологически увеличивается вес в связи с замедлением скорости основного обмена, уменьшением физической активности человека. Наличие этих двух состояний двойне ухудшает функцию печени.

Как показывает кластерный анализ (рис. 5) $T_{\text{макс}}$ сильно связан с длительностью сахарного диабета и уровнем гликогемиoglobина. Сохранность реабилитационных возможностей зависит от состояния в большей степени поглотительной функции печени, уровня компенсации углеводного обмена, состояния жирового обмена и длительности сахарного диабета.

Выводы

У большинства обследованных пациентов с сахарным диабетом 2 типа были выявлены изменения как структуры печени по типу жировой инфильтрации по данным ультразвукового исследования, так и функциональные нарушения по данным динамической гепатобилисцинтиграфии. В большей степени страдала экскреторная функция гепатоцитов. У 4 (22,2%) пациентов по данным биохимического анализа крови был выявлен стеатогепатит. Была получена достоверная связь между состоянием поглотительной функции печени, давностью сахарного диабета и компенсаций углеводного обмена. Экскреторная функция печени в большей степени зависела от возраста пациентов, а также длительности заболевания, массы тела и уровня гликогемиoglobина. Реабилитационные возможности организма определялись сохранностью поглотительной функции печени, давностью сахарного диабета, компенсацией углеводного обмена и состоянием жирового обмена. Расчет МФИ, основанный на показателях состояния сердечно-сосудистой системы и связанный с функциональным состоянием печени, может быть использован на практике для оценки реабилитационных возможностей организма и разработке адекватной лечебной тактики исходя из полученных результатов. ■

Список литературы находится в редакции

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Впервые опубликовано в журнале «Архивъ внутренней медицины», №4 (24), 2015 г., стр. 43–47.

Инсулин деглудек – новый аналог инсулина сверхдлительного действия



Дедов И.И., Шестакова М.В.
ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

Достижение оптимального гликемического контроля является важным аспектом предупреждения и замедления прогрессирования ассоциированных с сахарным диабетом осложнений, а также снижения стоимости их лечения. Аналоги инсулина длительного действия гларгин и детемир, в отличие от инсулина НПХ, позволяют улучшить гликемический контроль при более низком риске гипогликемий. Однако страх развития гипогликемии и увеличения веса, а также сложность используемого режима все еще являются основными барьерами, препятствующими своевременной инициации и интенсификации инсулинотерапии. Инсулин деглудек (Тресиба®) – новый аналог инсулина сверхдлительного действия. После подкожного введения деглудек образует депо растворимых мультитексамеров, которые постепенно всасываются в кровотоки, обеспечивая ровный, стабильный сахароснижающий эффект длительностью более 42 ч. и низкую интра-индивидуальную вариабельность, в отличие от ныне используемых аналогов базального инсулина – инсулинов гларгин и детемир. В семи рандомизированных открытых контролируемых исследованиях 3-й фазы длительностью 26 или 52 недели, выполненных в дизайне с терапией до достижения цели (не выше), у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа инсулин деглудек обеспечил достижение такого же гликемического контроля, что и инсулин гларгин, при более низком риске ночных гипогликемий и хорошем профиле безопасности. Кроме того, исследования, изучавшие гибкий режим дозирования инсулина деглудек у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, показали возможность изменения времени введения инсулина без ущерба для гликемического контроля и безопасности терапии.

Несмотря на большое количество лекарственных препаратов, одобренных для лечения сахарного диабета (СД), инсулинотерапия по-прежнему остается наиболее эффективным вариантом терапии СД 2 типа (СД2) и единственным патогенетически обоснованным и жизненно необходимым методом лечения СД 1 типа (СД1) [1]. Более того, в последние годы показания к инсулинотерапии при СД2 значительно расширились. По данным Британского проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), ежегодно в назначении инсулина нуждаются 5–10% пациентов с впервые

диагностированным СД2, а спустя 10 лет большинству пациентов для достижения и поддержания целевых параметров гликемического контроля требуется постоянная инсулинотерапия [2]. Раннее и обоснованное назначение инсулинотерапии является основным фактором, способствующим длительному поддержанию целевых параметров гликемического контроля, способствует снижению частоты микро- и макрососудистых осложнений диабета [3–5]. Однако приверженность пациентов назначенному режиму инсулинотерапии в настоящее время является сложной задачей и требует высокой мотивации пациента.

По данным международного опроса пациентов с СД, получающих терапию инсулином, более половины пациентов подтверждают, что намеренно пропускают инъекции назначенного инсулина, и около 20% делают это регулярно [6]. При этом хорошо известно, что пропуск двух инъекций базального инсулина в неделю у пациентов с СД1 приводит к ухудшению HbA_{1c} на 0,2–0,3% [7]. Более того, низкая приверженность пациентов с СД2 (особенно пожилых) рекомендованному врачом режиму терапии может способствовать увеличению расходов на здравоохранение [8].

Основными ограничениями ин-

сулинотерапии, как с точки зрения пациента, так и врача, являются гипогликемия и увеличение веса – наиболее значимые неблагоприятные эффекты инсулинотерапии – а также сложность используемого режима и необходимость постоянной адаптации образа жизни к лечению [9].

С начала 80-х годов прошлого века основной задачей при разработке новых инсулиновых препаратов было сделать инсулинотерапию более физиологичной, максимально приблизив к профилю действия эндогенного инсулина у здорового человека. Появление препаратов инсулина средней продолжительности действия и использование их как отдельно, так и в комбинации с инсулинами короткого действия предоставило возможность адаптировать инсулинотерапию к индивидуальным потребностям пациента с СД с учетом особенностей заболевания, питания и образа жизни пациента.

Разработка базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир) позволила решить сразу несколько важных задач, по сравнению с эпохой, когда использовались инсулины НПХ и Ленте:

- возможность введения 1–2 раза в день в результате увеличения продолжительности действия до 24 ч.; при этом около 40% пациентов с СД2 при терапии только базальным инсулином удается достичь приемлемого контроля гликемии при использовании базального аналога инсулина 1 раз в сутки [10];
- слабовыраженный пик биологической активности [11–12];
- более стабильное и предсказуемое действие, что обусловлено значительным снижением как интра-, так и межиндивидуальной вариабельности фармакокинетического и фармакодинамического профилей действия базальных аналогов инсулина [12–14];
- снижение риска гипогликемий, особенно тяжелых и ночных эпизодов, при той же эффективности в отношении

снижения HbA_{1c} и глюкозы крови, что и человеческие инсулины [15–19].

Тем не менее, гипогликемия все еще остается значимой проблемой и существенным фактором, сдерживающим своевременную и адекватную оптимизацию и интенсификацию инсулинотерапии.

Согласно недавно проведенным международным опросам среди врачей и пациентов с СД2, применяющих традиционно назначаемые базальные аналоги инсулина, 28% пациентов сообщают о перенесенных самостоятельно купированных гипогликемиях в течение последнего месяца. Значительная часть из них в течение последующих 30 дней подтверждают, что намеренно пропускали (22%), изменяли режим и время введения (24%) или уменьшали дозу базального инсулина (14%), и более 20% пациентов сообщали, что стремятся поддерживать более высокий, чем рекомендовано, уровень гликемии с целью предупреждения ночных гипогликемий. При этом большинство пациентов (42%) опасаются развития ночных гипогликемий и только 23% – дневных [20].

Основными проблемами доступных в настоящее время аналогов базального инсулина являются их неспособность обеспечить постоянное, ежедневное действие в течение 24 часов у всех пациентов с СД1 и СД2, неидеально беспииковый фармакокинетический и фармакодинамический профиль, невозможность поддерживать постоянный уровень целевой гликемии в течение дня и особенно ночью и, как следствие, невозможность полностью предупредить развитие гипогликемии, особенно в ночные часы. При этом даже легкие повторяющиеся гипогликемии негативно влияют на здоровье и самочувствие пациента, его психическое, физическое и социальное функционирование, а также увеличивают стоимость лечения диабета как для самого пациента, так и для всей системы здравоохранения [21]. Анализ реальной клинической практики лечения СД2 свидетельствует о позднем

начале инсулинотерапии, а также о неудовлетворительной метаболической компенсации диабета на фоне лечения инсулином, как правило, в результате использования необоснованно низких доз инсулина [22].

Данный обзор представляет анализ клинических преимуществ лечения СД1 и СД2 новым базальным аналогом инсулина сверхдлительного действия – инсулином деглудек (Тресиба®).

Структура молекулы, механизм действия и клиническая фармакология

Инсулин деглудек (Тресиба®) представляет собой рекомбинантный ацилированный DesB30 человеческий инсулин, к которому в положении LysB29 через γ -L-глутаминовую кислоту (линкер) присоединен остаток гексадекандиовой жирной кислоты (рис.1).

Результаты фармакодинамических исследований продемонстрировали, что инсулин деглудек специфически связывается с рецептором к человеческому инсулину, активирует фосфорилирование тирозина и оказывает те же биологические и фармакологические эффекты, что и человеческий инсулин [23].

В растворе для инъекций инсулин деглудек находится преимущественно в дигексамерном состоянии. Как и препараты человеческого инсулина и инсулин гларгин, каждая единица раствора инсулина деглудек содержит 6 нмоль инсулина.

После подкожной инъекции в результате самоассоциации инсулин деглудек образует депо растворимых, но стабильных мультигексамеров, которые постепенно, медленно, с постоянной скоростью распадаются до мономеров, всасывающихся в кровотоки и оказывающих метаболические эффекты [24]. В результате чего период полувыведения ($t_{1/2}$) деглудека из подкожно-жирового депо увеличен до 25 ч., что в 2 раза больше, чем у ныне используемых аналогов базального инсулина и не зависит от используемой дозы инсулина [25]. Подобный увеличенный $t_{1/2}$ ин-

Des(B30) LysB29(y- Glu Ne-hexa decandyoyl) человеческий инсулин

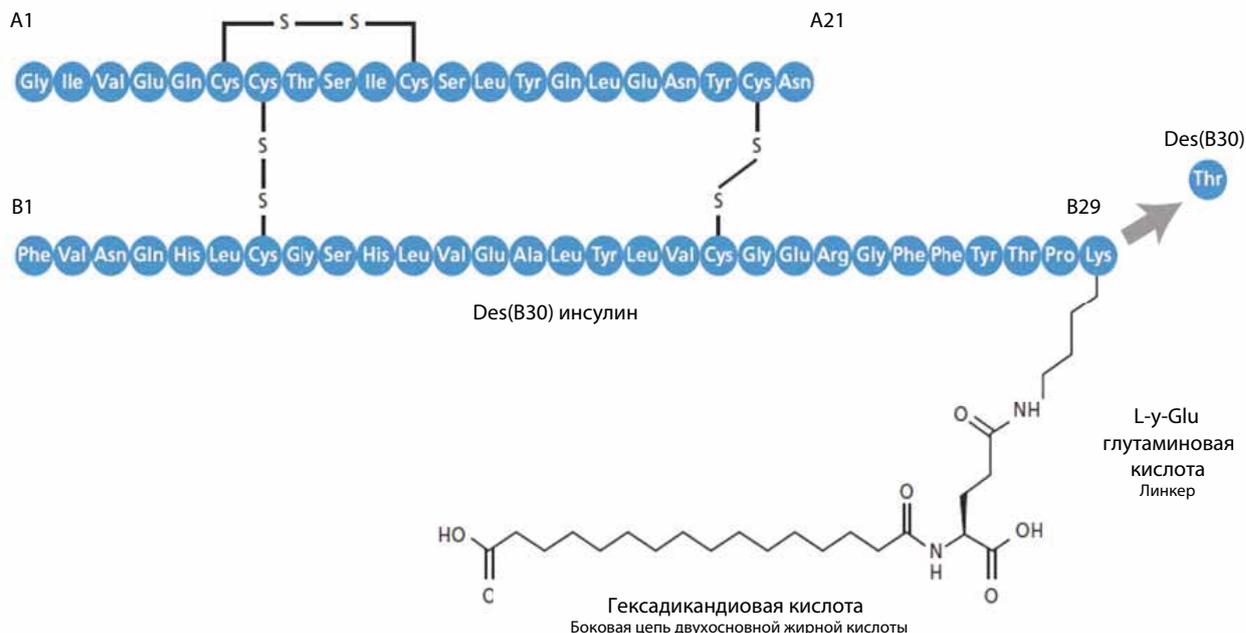


Рисунок 1. Первичная структура инсулина деглудек

сулина деглудек после подкожного введения в первую очередь отражает замедленное всасывание инсулина деглудек из места инъекции, так как скорость элиминации в данном случае определяется скоростью всасывания (абсорбции) в микроциркуляцию. При этом $t_{1/2}$ инсулина деглудек после внутривенного введения в устойчивом состоянии составляет примерно 5 ч.

Очень важно, что начало действия инсулина деглудек принципиально не отличается от такового традиционно применяемых базальных инсулинов НПХ, гларгин, детемир, а продолжительность действия инсулина деглудек после однократного введения достигает 42 ч. и более [26, 27].

При введении инсулина деглудек 1 раз в день устойчивое (равновесное) состояние (steady state) достигается через 2–3 дня, независимо от используемой дозы инсулина и типа СД (рис. 2) [25, 27, 28].

При достижении устойчивого состояния инсулин деглудек демонстрирует совершенно плоский, стабильный фармакокинетический и фармакодинамический профиль действия (рис. 3) [27], который может быть достигнут только при использовании препаратов инсулина с продолжительностью действия, превышающей интервал дозирования (24 ч.).

Такой профиль обеспечивает снижение вариабельности более чем в 4 раза по сравнению с инсулином гларгин (рис. 4) [29] и, соответ-

ственно, большую предсказуемость сахароснижающего действия.

Таким образом, фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулина деглудек отражают его медленное и непрерывное всасывание, которое обеспечивает постепенное и стойкое снижение уровня гликемии при введении 1 раз в день и достижение равновесного состояния в течение первых 2–3 дней. Эта важная особенность базального инсулина деглудек обеспечивает достижение целевого контроля гликемии между приемами пищи и в ночное время при низком риске развития гипогликемий. При использовании доступных в настоящее время базальных аналогов инсулина это является довольно сложной клинической задачей.

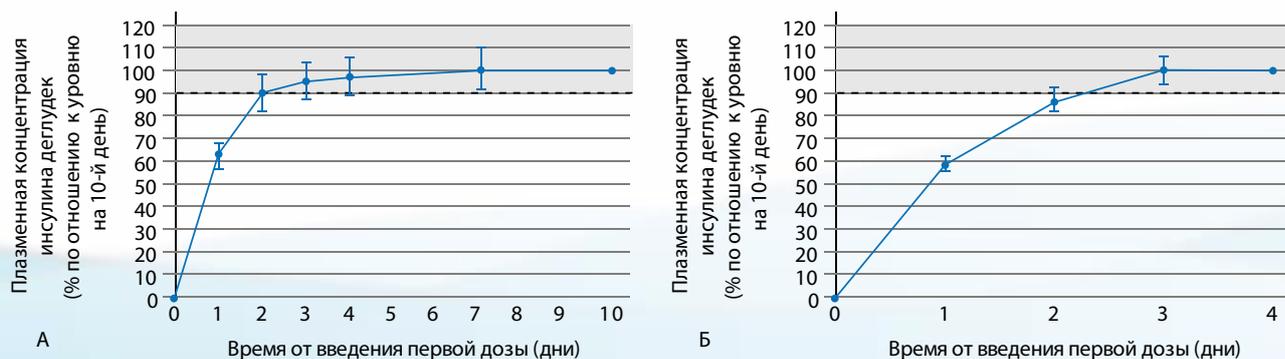


Рисунок 2. Относительный уровень инсулина деглудек в плазме крови при однократном введении (0,4 ЕД/кг) у пациентов с СД1 (А) и СД2 (Б)

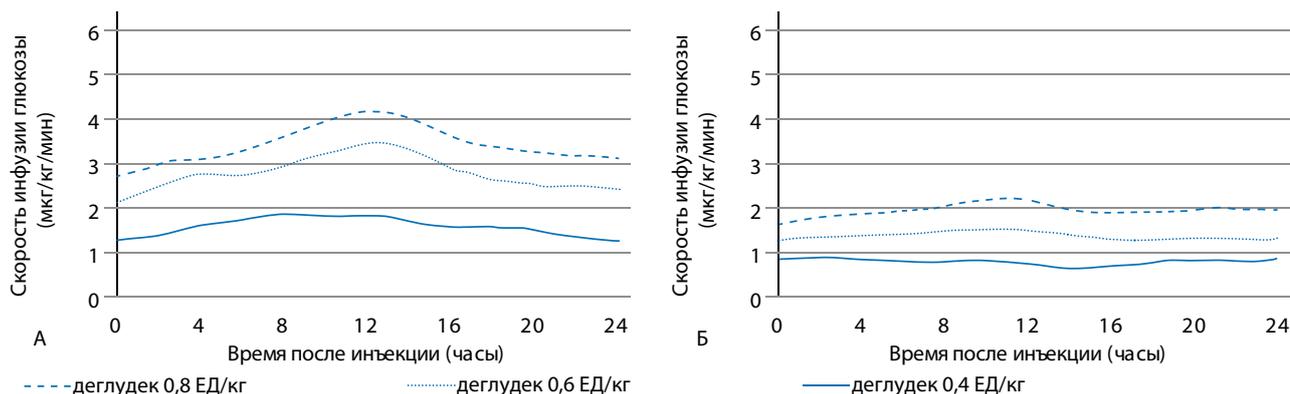


Рисунок 3. Фармакодинамический профиль инсулина деглудек (100 ЕД) при СД1 (А) и СД2 (Б)

Клинические преимущества терапии инсулином деглудек у пациентов с СД 1 и 2 типа: результаты программы клинических исследований 3-й фазы

Эффективность и безопасность инсулина деглудек были широко изучены в программе клинических исследований BEGIN™ (9 международных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований 3а фазы длительностью 26–52 недели с участием около 9000 пациентов с СД1 и СД2, как получавших, так и не получавших ранее инсулинотерапию) (рис. 5).

В двух из них изучали возможность гибкого дозирования нового базального инсулина деглудек (через 8 и 40 ч.), учитывая его плоский и стабильный профиль в течение 42 ч. и более.

Прежде чем перейти к обсуждению эффективности и безопасности инсулина деглудек, необходимо отметить, что все перечисленные

исследования были выполнены в дизайне «лечение до цели» («treat-to-target») с достижением одинаковой (не ниже) эффективности с препаратом сравнения (снижение глюкозы плазмы натощак (ГПН) до 4,0–4,9 ммоль/л) при использовании одинакового алгоритма титрации [30]. Дело в том, что при разработке новых инсулинов нужно учитывать тот факт, что инсулин – самый мощный сахароснижающий препарат, действие которого не зависит от остаточной функции β-клеток и ограничено лишь риском развития гипогликемий. Учитывая это, а также в соответствии с требованиями FDA (Food and Drug Administration), новый инсулин должен эффективно снижать уровень глюкозы, не хуже уже имеющихся препаратов инсулина, быть более безопасным в отношении развития гипогликемий, а также поддерживать оптимальный гликемический контроль (HbA_{1c}) в течение длительного времени.

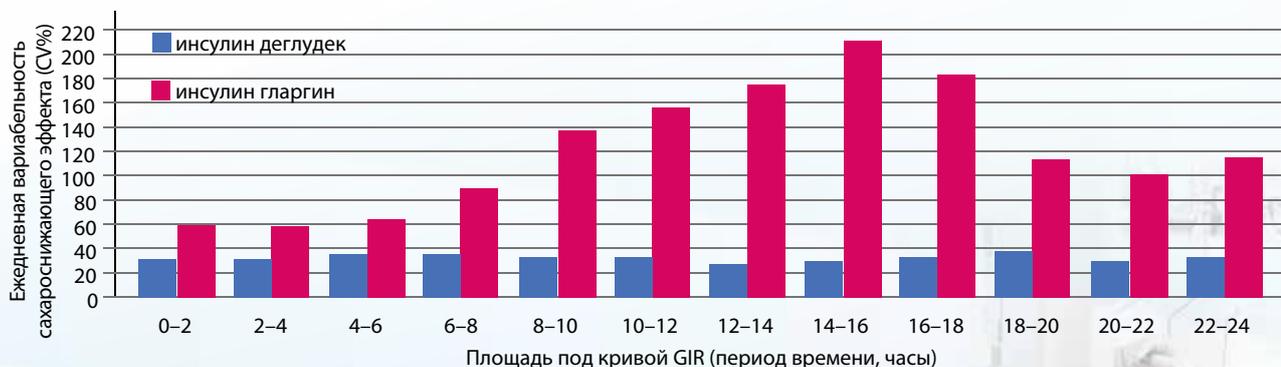
Данный обзор не ставит перед собой цели представить результаты всех

завершенных в настоящее время и опубликованных исследований по эффективности и безопасности инсулина деглудек, а лишь обсудить основные клинические преимущества нового инсулина, по сравнению с существующими базальными аналогами, подтвержденные результатами семи клинических исследований 3-й фазы.

Эффективность нового базального инсулина

Во всех представленных в данном обзоре семи исследованиях инсулин деглудек сравнивался с инсулином гларгин, как традиционно используемым в клинической практике базальным аналогом инсулина. Все исследования продемонстрировали, что деглудек при однократном введении по эффективности снижения HbA_{1c} (первичная конечная точка) не уступает препарату сравнения (табл. 1), при использовании в одинаковых или даже более низких дозах [31–37].

Так, лечение только базальным инсулином у пациентов с СД2 при-



CV – коэффициент вариальности; GIR – скорость инфузии глюкозы

Рисунок 4. Интраиндивидуальная вариальность инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин (0,4 ЕД/кг, n=53)
CV – коэффициент вариальности; GIR – скорость инфузии глюкозы

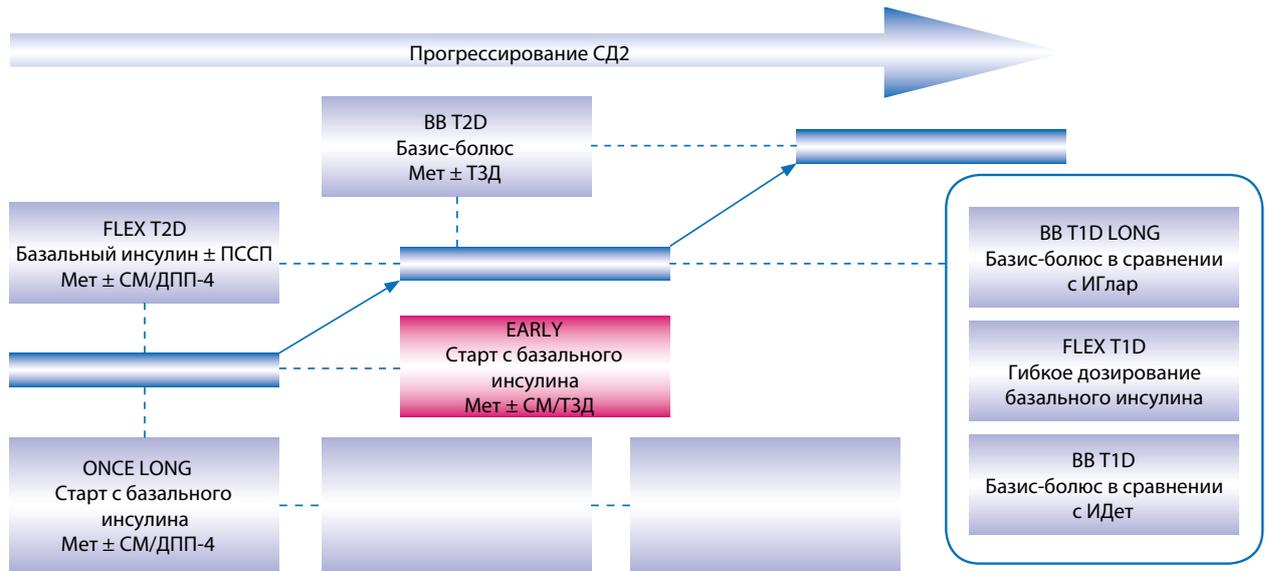


Рисунок 5. Протокол программы клинических исследований BEGIN™

вело через 52 недели к одинаково эффективному снижению HbA_{1c} (на 1,18% и 1,07% при использовании деглудека и гларгина соответственно) [31].

На фоне базис-болюсной терапии инсулинами деглудек и гларгин у пациентов с СД2 снижение HbA_{1c} также было примерно одинаковым и составило 1,29% и 1,18% соответственно [32].

Аналогично при СД1 52-недельная базис-болюсная терапия и инсулином деглудек, и инсулином гларгин сопровождалась клиниче-

ски значимым снижением уровня HbA_{1c} (на 0,40% при исходном уровне $HbA_{1c}=7,7\%$) [33]. Средняя разница между сравниваемыми группами терапии была недостоверной и не превышала 0,1%.

В целом во всех исследованиях снижение ГПН в конце исследуемого периода было более выраженным на фоне применения инсулина деглудек, чем при использовании гларгина. Средняя разница между группами сравнения составила от 0,35 до 0,46 ммоль/л. Данное преимущество терапии инсулином де-

глудек в отношении снижения ГПН было статистически значимым в 5 из 7 исследований, в том числе у пациентов, ранее не имевших опыта инсулинотерапии и начавших лечение только базальным инсулином.

Важно отметить, что доза базального инсулина в конце исследования при использовании инсулина деглудек была ниже на 10–12%.

Не лишним будет также отметить, что все преимущества инсулина деглудек, продемонстрированные в ходе клинических исследований при СД2, характерны как для ев-

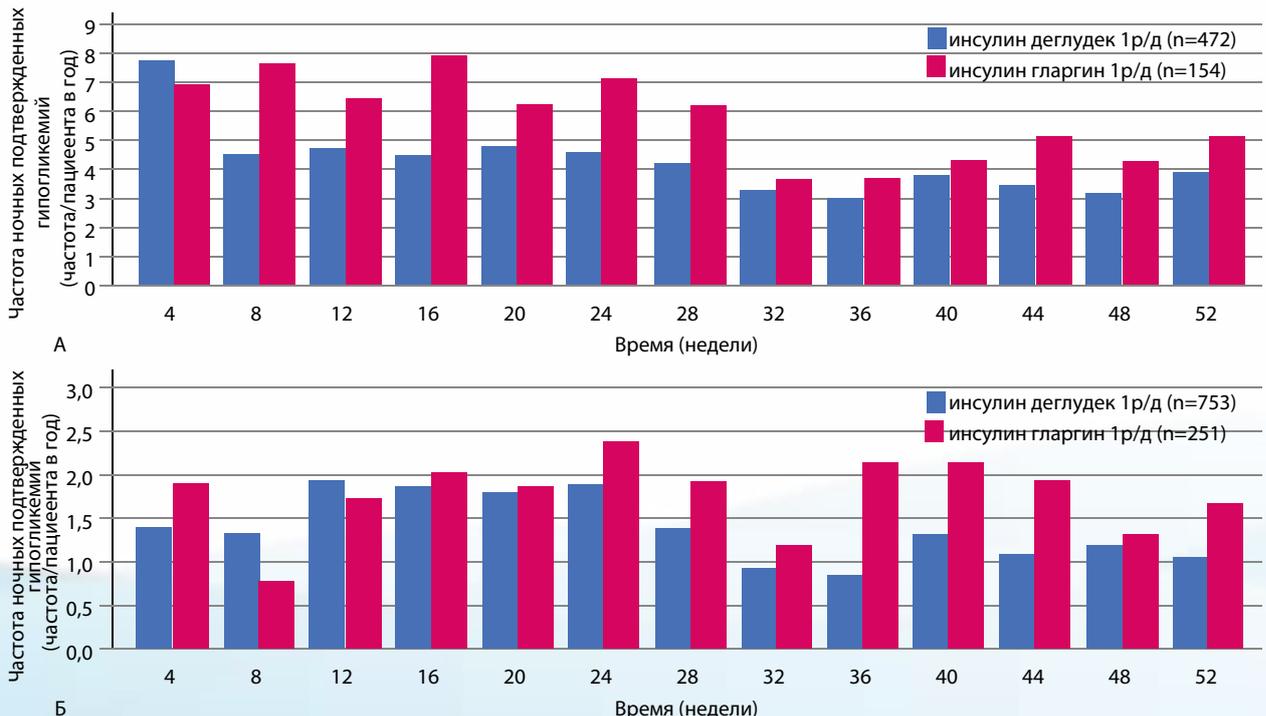


Рисунок 6. Частота ночных подтвержденных гипогликемий за месяц при базис-болюсной терапии у пациентов с СД1 (А) и СД2 (Б) [адаптировано из Gerberetal. Lancet 2012; 379:1498–1507]

Таблица 1. Клиническая эффективность инсулина деглудек (снижение HbA_{1c} и ГПН) в клинических исследованиях 3-й фазы, в сравнении с инсулином гларгин

Исследуемая популяция	Сравниваемые варианты терапии	HbA _{1c} , %	Динамика HbA _{1c} (95% ДИ)	ГПН, ммоль/л	Динамика ГПН (95% ДИ)
СД2 Базал (±ПССП), 12 мес.	деглудек	-1,06	0,09 (-0,04; 0,19)	-3,76	-0,43 (-0,74; -0,13)
	гларгин	-1,19		-3,30	
СД2 Базал (±ПССП), 6 мес.	деглудек, 200 Ед	-1,30	0,04 (-0,11; 0,19)	-3,7	-0,42 (-0,78; -0,06)
	гларгин	-1,32		-3,38	
СД2 Базал (±ПССП), 6 мес. (Азия)	деглудек	-1,24	0,11 (-0,03; 0,24)	-2,88	0,09 (-0,41; 0,23)
	гларгин	-1,35		-2,97	
СД2 Базал (±ПССП), 6 мес.	деглудек, гибкое дозирование	-1,28	0,04 (-0,12; 0,20)	-3,15	-0,42 (-0,82; -0,02)
	гларгин	-1,26		-2,78	
СД2 ББ, 12 мес.	деглудек	-1,17	0,08 (-0,05; 0,21)	-2,44	-0,29 (-0,65; 0,06)
	гларгин	-1,29		-2,14	
СД1 ББ, 12 мес.	деглудек	-0,40	-0,01 (-0,14; 0,11)	-1,27	0,12
	гларгин	-0,39		-1,39	
СД1 ББ, 6 мес.	деглудек, гибкое дозирование	-0,40	0,17 (0,04; 0,30)	-1,30	-0,03
	гларгин	-0,58		-1,33	

ропеоидной, так и монголоидной (азиатской) расы [36]. Последнее характеризуется не только особенностями питания и образа жизни, но и патофизиологией СД.

Безопасность и переносимость

Гипогликемии

Гипогликемии до сих пор остаются значимой проблемой на пути к достижению оптимального гликемического контроля не только у пациентов с СД1, но и при СД2. Частота гипогликемий неизбежно увеличивается при большой длительности диабета [38], длительном применении инсулина, а также у пациентов, получающих базис-болюсную инсулинотерапию [39].

Данные клинических исследований инсулина деглудек у пациентов с СД1 и СД2 показали, что новый базальный инсулин сверхдлительного действия может значительно улучшать гликемический контроль при более низком риске развития гипогликемий, особенно ночных, в сравнении с традиционно применяемыми аналогами инсулина [32].

При СД2 при использовании только базального инсулина в ком-

бинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) как деглудек, так и гларгин очень редко были причиной развития тяжелых гипогликемических состояний (не более чем у 2% пациентов) [31, 34, 37]. Более того, после завершения титрования доз инсулинов (период поддерживающей терапии) частота тяжелых гипогликемий была значительно ниже на терапии инсулином деглудек, чем инсулином гларгин [31].

Интенсификация инсулинотерапии путем добавления к базальному инсулину прандиального инсулина, конечно же, приводит к существенному улучшению гликемического контроля. В то же время она неизбежно связана с повышенным риском развития гипогликемий, в том числе тяжелых, по сравнению с терапией только базальным инсулином. Однако и при интенсивной базис-болюсной терапии деглудеком тяжелые гипогликемии были зарегистрированы лишь примерно у 4,5% пациентов [32].

Аналогичным образом, на фоне базис-болюсной инсулинотерапии у пациентов с СД1 тяжелые гипогликемии регистрировались у 10–12% пациентов [33].

Тяжелые ночные гипогликемии в программе клинических исследований деглудека также были редкими (регистрировались не более чем у 3–4% пациентов) [31–35].

Частота подтвержденных гипогликемий на фоне терапии СД2 инсулином деглудек (как в комбинации с ПССП, так и в базис-болюсной терапии) была ниже, чем в группе сравнения [31, 32, 34, 37], и значимо не различалась при СД1 [33, 35].

Частота ночных подтвержденных гипогликемий (случаи гипогликемии, развившиеся между полночью и 6:00 утра) во всех исследованиях 3-й фазы инсулина деглудек была ниже, а в 5 из 8 исследований с инсулином гларгин значимо ниже при лечении новым инсулином, чем препаратом сравнения, независимо от режима инсулинотерапии, времени введения (фиксированное или гибкое дозирование), типа СД и предшествующего опыта инсулинотерапии (рис. 6). Даже при использовании в базис-болюсном режиме как у пациентов с СД1, так и при СД2 инсулин деглудек на 25% реже вызывал развитие ночных подтвержденных гипогликемий,

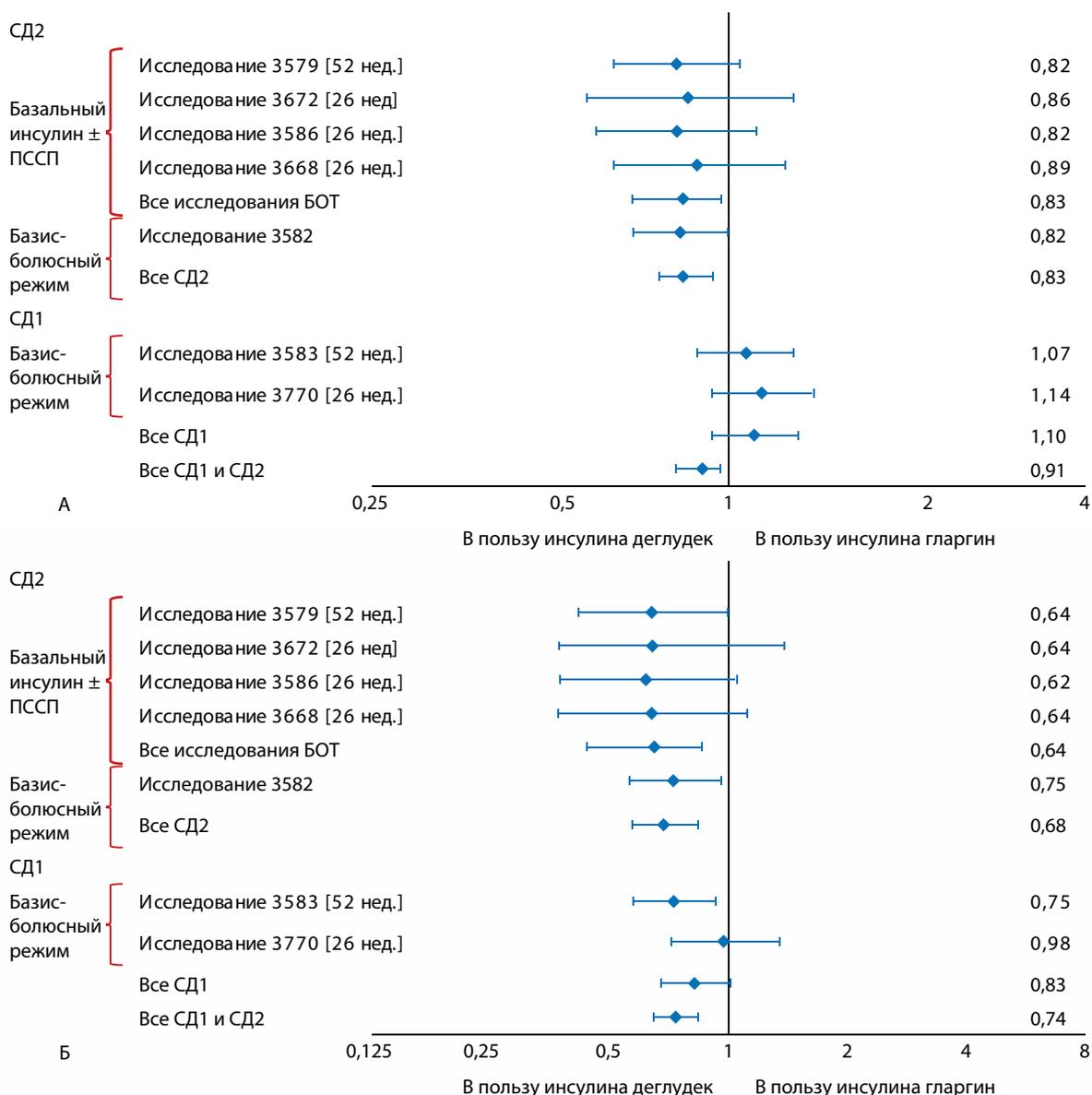


Рисунок 7. Относительный риск развития всех подтвержденных (А) и ночных подтвержденных (Б) гипогликемий в клинических исследованиях 3-й фазы инсулина деглудек (данные специально спланированного мета-анализа)

чем инсулин гларгин. Данное преимущество инсулина деглудек было наиболее выражено после завершения титрации дозы базального инсулина (рис. 7).

Такой низкий риск ночных и тяжелых ночных гипогликемий свидетельствует об очень хорошем профиле безопасности инсулина деглудек, так как ночные гипогликемии негативно влияют на здоровье, самочувствие и работоспособность пациентов с СД и даже могут повышать риск внезапной смерти. Кроме того, они опасны еще и тем, что могут оставаться нераспознанными у большинства пациентов.

Специально спланированный в соответствии с требованиями

FDA мета-анализ гипогликемий, особенностью которого является оценка доли пациентов, перенесших хотя бы один эпизод гипогликемии за все время лечения, показал, что терапия инсулином деглудек ассоциируется со значительно более редким развитием гипогликемических состояний [40]. Частота всех подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий, зарегистрированных в ходе исследований 3-й фазы инсулина деглудек (2 исследования при СД1 и 5 исследований при СД2, n=4330), была в целом на 9% и 26% ниже на фоне терапии инсулином деглудек, чем на инсулине гларгин. Еще более выраженная разница между сравниваемыми ба-

зальными инсулинами была среди пациентов с СД2 (на 17% и 32% меньше соответственно), особенно ранее не получавших инсулин (на 17% и 36% меньше соответственно) (рис. 7). А последующий (post hoc) анализ показал, что риск тяжелых гипогликемий у пациентов с СД2 при лечении инсулином деглудек (в базальном режиме) на 86% меньше, чем при использовании инсулина гларгин [40].

Совершенно закономерно, что разница в частоте гипогликемий у пациентов с СД1 и длительным периодом интенсивной инсулинотерапии была менее значимой. Но и в этой популяции частота ночных подтвержденных гипогликемий

была на 17% ниже, чем при лечении инсулином гларгин [40].

С клинической точки зрения данные представленного мета-анализа означают, что у больных с СД2, ранее не получавших инсулин, старт инсулинотерапии с нового базального инсулина деглудек, независимо от назначаемого режима (базальный инсулин ± ПССП или базис-болюсная терапия) будет сопряжен со значительно более низким риском гипогликемии. Так, при использовании деглудека в комбинации с ПССП удастся избежать развития 33 эпизодов любых подтвержденных гипогликемий и 13 эпизодов ночных подтвержденных гипогликемий у каждых 100 пациентов в год, по сравнению с привычно назначаемым в клинической практике инсулином гларгин. А при применении деглудека в базис-болюсном режиме ежегодное снижение частоты подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий составит 232 и 59 эпизодов на каждые 100 пациентов [40].

В настоящее время опубликованы результаты длительной терапии с использованием инсулина деглудек (в течение 2 лет), которые подтверждают длительную эффективность и устойчивость достигнутого гликемического контроля, а также долгосрочную безопасность нового сверхдлительного базального аналога инсулина деглудек [41, 42].

Возможность гибкого дозирования

Дополнительным преимуществом терапии инсулином деглудек является возможность более гибкого дозирования в течение суток без ущерба эффективности и безопасности достижения оптимального гликемического контроля, что обусловлено увеличенной продолжительностью действия препарата. Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с СД2 инсулин деглудек, вводимый с интервалом 8 и 40 ч., не увеличивает риск развития гипогликемии (общая частота подтвержденных эпизодов гипогликемии составила 3,6 против 3,5 эпизода/пациента-год; частота ночных гипогликемий – 0,6 против 0,8 эпи-

зода/пациента-год) и позволяет достичь такого же снижения HbA_{1c} и гликемии натощак ($p=0,04$), как ежедневное введение инсулина гларгин 1 раз в день в одно и то же время (согласно инструкции по медицинскому применению) [34, 35]. При этом суточные дозы инсулина (0,5–0,6 ЕД/кг/день), а также прибавка веса к концу исследования (+1,5 кг в группе инсулина деглудек и +1,3 кг в группе инсулина гларгин) в обеих группах были практически одинаковыми.

Онкобезопасность в доклинических исследованиях

Многочисленные исследования *in vitro* и на животных моделях показали, что как у животных (крысы, собаки, свиньи), так и у человека инсулин деглудек имеет более низкое сродство к рецептору инсулина, чем у нативного человеческого инсулина (5–15%) [23]. Помимо нормального соотношения аффинности к инсулиновому рецептору (ИР), сродство инсулина деглудек к рецептору ИФР-1 значительно ниже (2%), чем у человеческого инсулина [23]. Что, в свою очередь, свидетельствует о низкой митогенной активности нового инсулина (5–9% клеточного митогенного потенциала человеческого инсулина). Кроме того, активация сигнала после стимуляции ИР инсулином деглудек снижается с той же скоростью, что и после стимуляции человеческим инсулином [23]. Это свидетельствует о более быстрой диссоциации деглудека с инсулиновым рецептором, также важного фактора митогенности. В целом, соотношение метаболических и митогенных эффектов инсулина деглудек соответствует таковому человеческого инсулина.

Клиническая безопасность

Терапия инсулином деглудек хорошо переносилась. Профиль нежелательных явлений (НЯ) (в т.ч. лабораторных показателей), зарегистрированных в ходе 3-й фазы клинических исследований инсулина деглудек (около 11 тыс. пациентов с СД), по структуре и частоте нежелательных реакций, в целом, не отличается от инсулина гларгин. Большинство НЯ носили легкий характер и не требовали изменения терапии.

Частота НЯ, потребовавших отмены терапии и, соответственно, преждевременного выбывания пациента из исследования, а также частота серьезных НЯ также были сопоставимы с таковыми в контрольной группе (частота серьезных НЯ составила 16,1 и 15,0 случаев на 100 пациенто-лет воздействия соответственно).

Частота аллергических реакций и реакций в месте введения при использовании инсулина деглудек и гларгина также не различалась (1,3 и 0,9 случая на 100 пациенто-лет воздействия и 7,0 и 9,0 случая на 100 пациенто-лет воздействия соответственно).

Частота злокачественных новообразований в группах терапии инсулинами деглудек и гларгин также была одинаковой (0,9 и 0,8 случаев на 100 пациенто-лет воздействия соответственно). Наиболее типичной локализацией новообразований были кожа, ЖКТ, молочные железы, щитовидная железа и мочевого пузыря. При этом новообразования кожи, толстой кишки несколько чаще регистрировались в группе инсулина деглудек, а рак молочных желез, щитовидной железы и мочевого пузыря – в группе инсулина гларгин. Большинство случаев новообразований в группе инсулина деглудек были зарегистрированы в течение первых 3 месяцев, то есть вряд ли связаны с вновь назначенной терапией.

Никакого значительного различия в отношении влияния на вес у пациентов с СД1 и СД2 между сравниваемыми группами также не наблюдалось [31, 33].

В ходе клинических исследований не было получено доказательств образования нейтрализующих антител как у пациентов с СД1, так и с СД2. При этом уровень формирования антител к инсулину деглудек не коррелировал с уровнем и динамикой HbA_{1c} , а также общей суточной дозой инсулина в конце исследования [31, 33–35, 43].

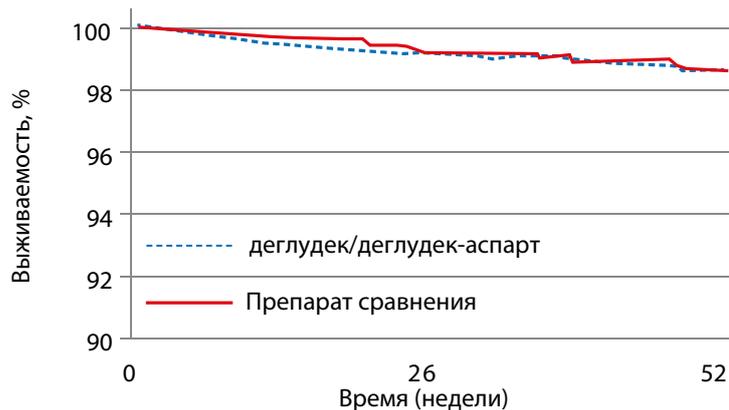
Сердечно-сосудистая безопасность

Сердечно-сосудистые состояния являются основной причиной летальности при СД2 [44]. При

этом крупномасштабные популяционные исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) и VADT (the Veterans Affairs Diabetes Trial) показали, что улучшение только гликемического контроля (HbA_{1c}) не всегда сопровождается снижением риска макрососудистых осложнений [45–47]. Растущее внимание к первичной профилактике и снижению сердечно-сосудистых факторов риска, таких как дислипидемия, СД и ожирение, подняли на новый уровень проблему безопасности некоторых лекарственных препаратов (например, росиглитазона и сибутрамина). Поэтому в настоящее время при разработке новых препаратов для лечения СД необходимо пристальное внимание уделять их сердечно-сосудистой безопасности. Более того, сравнительные данные о безопасности нового препарата с уже существующими и доступными для клинического применения являются обязательным условием при его регистрации [48, 49]. При этом если относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при использовании нового препарата составляет 1,8 и выше, то для получения одобрения регуляторных органов требуется предоставление данных специально спланированных исследований по сердечно-сосудистой безопасности.

Предварительный анализ основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (анализ MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда или госпитализация в результате нестабильной стенокардии) и инсульт, показал, что относительный риск их развития при лечении инсулином деглудек и деглудек-аспарт не отличался от такового при использовании препаратов сравнения (рис. 8) [50].

Одним из ограничений данного анализа, затрудняющим интерпретацию его результатов, было изучение в общей популяции пациентов,



Количество пациентов, подвергшихся воздействию

деглудек			
деглудек-аспарт	5647	4919	1840
Препарат сравнения	3312	2901	654

Рисунок 8. Заболеваемость, по данным предварительного анализа MACE, в исследованиях инсулинов деглудек и деглудек-аспарт

а, следовательно, недостаточное количество данных у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, а также недостаточно продолжительный период наблюдения (только у 20% пациентов длительность наблюдения составила более 2 лет).

Учитывая это, а также новые требования FDA к регистрации новых, в том числе инсулиновых, препаратов для лечения диабета, компания «Ново Нордиск» уже начала проведение специального исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности инсулина деглудек (DEVOTE – Degludec Cardiovascular Outcomes Trial), которое позволит всесторонне изучить сердечно-сосудистые риски терапии инсулином деглудек, в том числе среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Качество жизни, связанное со здоровьем

СД оказывает негативное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов, связанное со здоровьем. Выявлено, что причинами этого могут быть как наличие самого заболевания, его осложнения, сложность используемого режима лечения, страх перед инъекциями (как для введения препаратов, так и необходимость постоянного контроля за уровнем сахара в крови), а также страх развития гипогликемий и увеличения веса [51–53]. Это может

неблагоприятно сказываться на готовности пациентов соблюдать назначенный врачом режим лечения, а, следовательно, привести к ухудшению гликемического контроля.

Кроме того, плохое КЖ, как и длительный неэффективный контроль и гипогликемии, имеет негативные экономические последствия в результате пропуска работы и снижения работоспособности и производительности труда.

Поэтому современные руководства по лечению СД рекомендуют при выборе терапии отдавать предпочтение терапевтическим подходам, обеспечивающим стабильный, беспиковый гликемический профиль, и возможность достижения целевых параметров гликемии без риска развития гипогликемий.

Снижение риска гипогликемий может быть важным аргументом как для врача, так и для пациента при обсуждении необходимости назначения инсулина, а также более активной титрации дозы инсулина и своевременной интенсификации терапии в дальнейшем, что, безусловно, будет способствовать достижению более адекватного гликемического контроля.

Мета-анализ клинических исследований 3-й фазы показал, что как в базальном, так и в базис-болюсном режиме у пациентов с СД1 и СД2 инсулин деглудек способствует

улучшению ассоциированного со здоровьем КЖ, оцененного с помощью традиционно используемого в клинических и популяционных исследованиях и наиболее часто цитируемого общего опросника SF-36® [54–55].

В частности, у «инсулин-наивных» пациентов с СД2, получавших в ходе клинических исследований инсулин деглудек в базальном режиме, наиболее существенное улучшение выявлено в отношении оценки таких показателей КЖ, как физическая боль и жизнеспособность (рис. 9) [31, 54, 56].

Аналогично, базис-болюсная терапия при СД2 способствовала улучшению оценок как суммарных, так и отдельных показателей КЖ, которые в конце исследуемого периода были лучше, чем при использовании инсулина гларгин (рис. 10) [32, 55].

И хотя преимущества инсулина деглудек в отношении влияния на ассоциированное со здоровьем КЖ у пациентов с СД1 были не такие существенные, как при СД2, тем не менее, данная тенденция прослеживалась в отношении большинства показателей (рис. 11) [33, 55, 57].

Чем может быть обусловлено подобное влияние?

Как отмечалось ранее, гипогликемия и страх перед ее развитием являются одной из основных причин ухудшения КЖ, связанного со здоровьем, негативно влияя как на физическое, так и психическое здоровье пациентов с СД, а также на приверженность пациентов лечению. Поэтому, одна из возможных причин положительного влияния инсулина деглудек на КЖ может быть связана именно с уменьшением частоты гипогликемий при его применении.

Возможности использования инсулина деглудек в клинической практике

Беспиковый, длительный профиль действия нового сверхдлительного инсулина деглудек и его клинические преимущества, продемонстрированные в крупномасштабной международной программе клинических исследований,

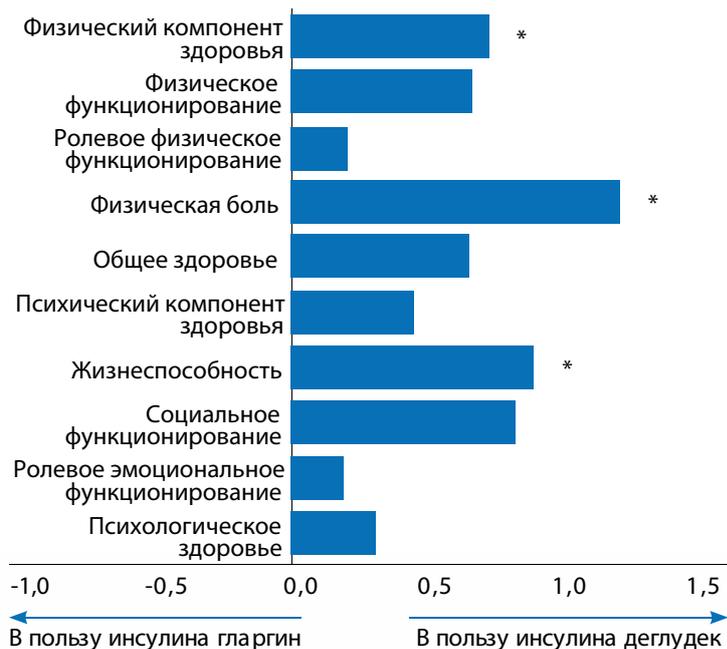


Рисунок 9. Различия показателей качества жизни (баллы по опроснику SF-36) на фоне лечения инсулином деглудек и инсулином гларгин у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин (данные мета-анализа клинических исследований 3-й фазы программы BEGIN™). * $p < 0,05$

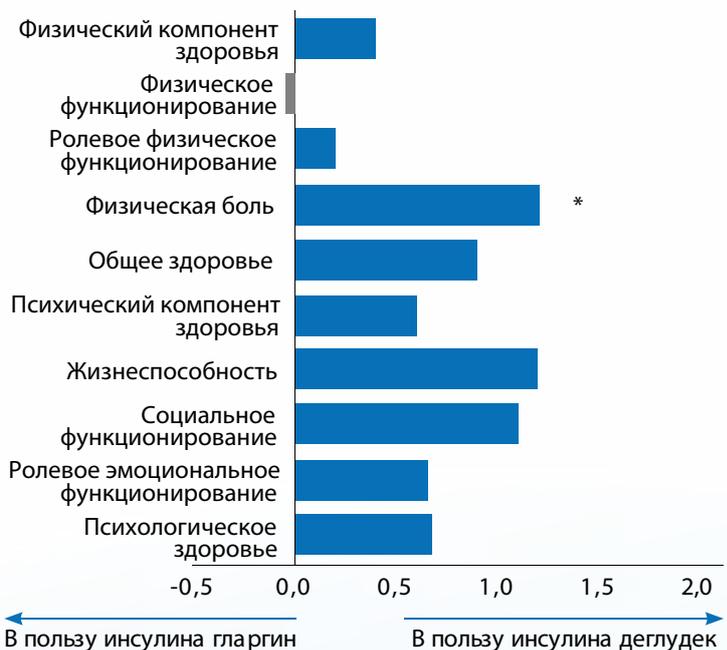


Рисунок 10. Различия показателей качества жизни (баллы по опроснику SF-36) на фоне базис-болюсной терапии с использованием инсулина деглудек и инсулина гларгин у пациентов с СД2 (результаты исследования 3-й фазы BEGIN Basal-Bolus Type 2). * $p < 0,05$

позволяют рекомендовать его для пациентов с СД1 и СД2, нуждающихся в базальной инсулинотерапии; в особенности, у больных с частыми гипогликемиями (особенно ночными) на фоне проводимой ранее терапии, в том числе у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых снижение

риска гипогликемий на фоне лечения инсулином деглудек дает возможность максимально безопасного достижения более строгого контроля гликемии и одновременно повышает приверженность больного назначенному лечению.

Кроме того, возможность применения фиксированной дозы при

гибком изменении времени введения препарата (в пределах от 8 до 40 ч.) является безусловным преимуществом при лечении диабета у пациентов, ведущих активный, непредсказуемый образ жизни в связи с нефиксированным графиком работы, командировками или частыми путешествиями (особенно при пересечении часовых поясов), позволяя безопасно поддерживать эффективный гликемический контроль независимо от ситуации.

В ходе программы клинических исследований нового сверхдлительного базального инсулина деглудек были изучены не только его эффективность и безопасность при лечении СД, а также возможность его использования как при традиционно рекомендуемом режиме фиксированного однократного введения, так и в гибком режиме введения. В 2 исследованиях с гибким дозированием инсулина деглудек как врачи, так и пациенты имели возможность индивидуально выбирать оптимальное время введения.

Во всех исследованиях доза базального инсулина подбиралась в соответствии с одобренным алгоритмом титрации на основании среднего (за предшествующие 3 дня) уровня глюкозы плазмы перед завтраком. При использовании базис-болюсной терапии доза прандиального инсулина титровалась на основании среднего уровня глюкозы плазмы перед едой. При этом, учитывая наступление терапевтического эффекта на фоне терапии обоими базальными аналогами инсулина уже в первые сутки, а также длительность действия инсулина деглудек, пристальное внимание титрации дозы прандиального инсулина было рекомендовано уделять через 8 недель после начала лечения.

Более того, при сравнении различных алгоритмов титрации дозы сверхдлительного инсулина деглудек у пациентов с СД2 было показано, что и «простой» алгоритм, предусматривающий коррекцию дозы на основе одного измерения ГПН (перед завтраком), и «поэтапный» алгоритм, с подбором дозы на основании трех последовательных измерений ГПН, имеют одинаковые эффек-

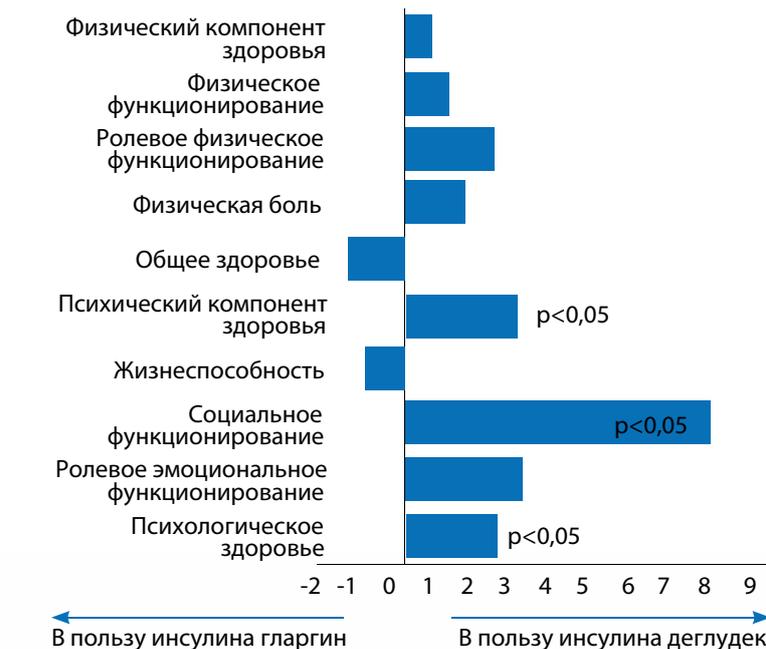


Рисунок 11. Различия показателей качества жизни (баллы по опроснику SF-36) на фоне базис-болюсной терапии с использованием инсулина деглудек и инсулина гларгин у пациентов с СД1

тивность в отношении улучшения гликемического контроля, безопасности и переносимости [58]. Выбор алгоритма зависит от индивидуальных особенностей пациента и поставленных целей. Использование упрощенного алгоритма титрации дает еще больше свободы пациенту в возможности достижения хорошего гликемического контроля, делая терапию более удобной при сокращении затрат на контроль гликемии.

Учитывая опыт, полученный в ходе клинических исследований, а также официальные рекомендации по применению, инсулин деглудек (Тресиба®) рекомендован для лечения СД1 и СД2 у взрослых пациентов. Он может применяться как в качестве монотерапии (в комбинации с ПССП или без них), так и в комбинации с прандиальным инсулином (в базис-болюсном режиме). Обладая сверхдлительным действием, препарат Тресиба® вводится подкожно 1 раз в день (минимальный интервал между инъекциями должен быть не менее 8 ч., но не более 40 ч.). Как и при использовании других препаратов инсулина, доза препарата должна подбираться индивидуально в каждом конкретном случае, на основании потребностей пациента.

В комбинации с ПССП у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, рекомендуемая начальная доза не отличается от рекомендуемых стартовых доз других базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир) и составляет 10 ЕД один раз в день. У пациентов с СД1, а также СД2, ранее получавших инсулинотерапию, также рекомендуется использовать деглудек один раз в день, независимо от предшествующей кратности применения инсулина средней продолжительности/длительного действия. При этом доза инсулина Тресиба® должна соответствовать ранее применяемой суточной дозе базального инсулина. Дозу инсулина деглудек рекомендуется титровать 1 раз в неделю до достижения и/или поддержания среднего уровня глюкозы плазмы натощак (на основании измерений ГПН за два предшествующих дня) в пределах целевых значений (4,0–4,9 ммоль/л). При этом нужно учитывать, что у некоторых больных при переводе с других базальных препаратов инсулина может потребоваться коррекция дозы как базального инсулина, так и других сахароснижающих препаратов; поэтому во время подбора дозы необходим тщательный контроль уровня глюкозы крови. У пациентов с СД1

после достижения стойкого оптимального гликемического контроля ($HbA_{1c} < 8\%$) возможно уменьшение дозы инсулина Тресиб^а® на 20%, что позволит дополнительно снизить риск гипогликемий на интенсивной терапии.

Заключение

Разработка и внедрение в клиническую практику первых базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир) ознаменовали новую эру лечения СД, когда кроме эффективности достижения адекватного гликемического контроля обязательным требованием при разработке новых препаратов и выборе лечебной тактики стало снижение риска гипогликемий.

Инсулин деглудек (Тресиб^а®) – новый базальный аналог инсулина

сверхдлительного действия, в настоящее время одобрен в Японии, Европе, Мексике, Индии, Аргентине и России. Инсулин Тресиб^а® включен в Российские клинические рекомендации – Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [59].

Внедрение инсулина деглудек (Тресиб^а®) в клиническую практику расширяет возможности достижения более жесткого устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД1 и СД2 при существенном снижении риска всех и особенно ночных гипогликемий, предоставляет пациентам больше удобства и свободы дозирования базального инсулина, способствует улучшению их самочувствия и удовлетво-

ренности лечением, по сравнению с традиционно используемыми базальными аналогами инсулина, а также позволяет сократить затраты (в том числе непрямые) на лечение СД.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии финансирования подготовки и рецензирования рукописи. Шестакова М.В. принимала участие в программе клинических исследований 3-й фазы инсулина деглудек. В процессе рецензирования компания «Ново Нордиск» имела возможность комментировать рукопись. Все изменения с учетом предоставленных комментариев были сделаны авторами на основании предоставленных научных данных. ■

Список литературы

1. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 193–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9025>
2. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA* 1999; 281 (21): 2005–2012. PMID: 10359389.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998; 352 (9131): 837–853. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
4. Stratton I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321 (7258): 405–412. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
5. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359 (15): 1577–1589. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
6. Peyrot M., Rubin R.R., Kruger D.F., Travis L.B. Correlates of Insulin Injection Omission. *Diabetes Care*. 2010; 33 (2): 240–245. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1348>
7. Randlov J., Poulsen J.U. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin A_{1c} in people with diabetes? A simulation study. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008; 2 (2): 229–235. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/193229680800200209>
8. Balkrishnan R., Rajagopalan R., Camacho F.T., Huston S.A., Murray F.T., Anderson R.T. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal cohort study. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25 (11): 2958–2971. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(03\)80347-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(03)80347-8)
9. Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetic Medicine*. 2012; 29 (5): 682–689. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x>
10. Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastela G., et al. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A_{1c} target of <7% in Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 92 (1): 1–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.08.006>
11. Heise T., Pieber T.R. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9 (5): 648–659. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00756.x>
12. Klein O., Lyngø J., Endahl L., Damholt B., Nosek L., Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9 (3): 290–299. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00685.x>
13. Russell-Jones D., Simpson R., Hylleberg B., Draeger E., Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clinical Therapeutics*. 2004; 26 (5): 724–736. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(04\)90072-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(04)90072-0)

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 2/2014, стр. 91–104.

Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения



Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»,
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Обзор литературы посвящен анализу экспериментальных и клинических исследований эффективности 1–34 фрагмента молекулы паратгормона – терипаратида, а также опыта его применения в других странах.

Терипаратид является анаболическим препаратом, стимулирует костеобразование, запуская моделирование и ускоряя ремоделирование костной ткани. Таким образом, терипаратид по механизму действия принципиально отличается от других препаратов для лечения остеопороза. Ежедневные подкожные инъекции терипаратида доказали высокую эффективность для предупреждения низкотравматичных переломов позвонков и внепозвоночных переломов у женщин в постменопаузе с переломами позвонков в анамнезе. Препарат также эффективен для лечения остеопороза у мужчин и более эффективен, чем алендронат для лечения глюкокортикоидного остеопороза.

Ввиду высокой стоимости терапии и ограниченного времени использования (до 18 месяцев в России и до 24 месяцев в других странах) препарат рекомендуется для лечения тяжелого остеопороза при наличии ≥ 1 клинически значимого перелома позвонков средней тяжести или двух и более низкотравматичных переломов позвонков в анамнезе, а также при неэффективности предшествующей терапии остеопороза. Оправдано назначение терипаратида после применения бисфосфонатов или других препаратов для лечения остеопороза. Бисфосфонаты рекомендуются назначать после лечения терипаратидом, но не в комбинации с ним.

Терипаратид – анаболический высокоэффективный препарат для лечения тяжелого остеопороза, а также остеопороза, резистентного к другой терапии.

В 1891 году немецкий патологоанатом Frederic von Recklinghausen описал тяжелые поражения скелета (фиброзный остейт) с множественными переломами у пациента с первичным гиперпаратиреозом [1] – за-

болевание, которое по-прежнему иллюстрирует негативное влияние постоянно повышенного уровня паратгормона (ПТГ) на костную ткань. Однако уже в 1929 году впервые было показано, что ПТГ стимулирует костеобразование [2], и позже другие исследователи подтвердили эти результаты [3].

Исследования по применению ПТГ для лечения остеопороза (ОП) ведутся с 80-х годов 20-го века. В настоящее время получены данные о положительном влиянии на кость как собственно ПТГ (с 1 по 84 аминокислотные последовательности), так и фрагмента молекулы ПТГ 1–34 (Терипаратид) [4]. Американское Агентство по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) разрешило клиническое применение терипаратида для лечения ОП в США с 2002 года; в Европе препарат разрешен для лечения ОП с 2003 года, а с 2004 года терипаратид зарегистрирован для лечения ОП в России (коммерческое название препарата Форстео, компания производитель «Eli Lilly») [4]. Вместе с тем, препарат долго не

ввозился в нашу страну, и соответственно, врачи не имели возможности получить практический опыт его применения.

Целью настоящего обзора стал анализ доступной информации по механизму действия, эффективности, переносимости и безопасности терипаратида, его отличиям от других препаратов для лечения ОП, а также выбору когорты пациентов, которые получают максимальную пользу от назначения именно этого препарата для лечения ОП.

Физиология и механизм действия ПТГ на кость

В околощитовидных железах человека исходно синтезируется препропаратиреоидный гормон, состоящий из 115 аминокислот, из которого в течение 1 минуты образуется пропаратиреоидный гормон, состоящий из 90 аминокислот. Из пропаратиреоидного гормона, в свою очередь, образуется паратиреоидный гормон, содержащий 84 аминокислоты (ПТГ 1–84), именно этот гормон циркулирует в тканях [5, 6]. В печени, почках, костях и

околощитовидных железах биологически активный ПТГ распадается на С-концевой (карбокситерминальный), срединный и N-концевой (аминотерминальный) фрагменты. Биологической активностью обладает N-концевой фрагмент молекулы [7, 8]. Экспериментальный синтез большого количества фрагментов ПТГ показал, что N-концевая часть ПТГ, содержащая первые 34 аминокислоты, [ПТГ (1–34)] (рис. 1) имеет такой же биологический эффект, как и ПТГ 1–84 [9, 10].

Механизмы повышения костеобразования в ответ на введение интермитирующих доз паратормона являются предметом пристального изучения. Наиболее очевидным кажется взаимодействие ПТГ/ПТГ-связанный пептид. Через рецептор к ПТГ увеличивается экспрессия *Runx2*, повышается экспрессия других генов, способствующих дифференцировке остеобластов, в результате чего повышается остеобластогенез и выживаемость остеобластов [11]. Однако по мере накопления знаний становится очевидной вовлеченность нескольких сигнальных путей. Есть доказательства того, что анаболическое действие ПТГ реализуется через активацию канонического Wnt-сигнала. ПТГ ингибирует экспрессию склеростина [12, 13] и диккофа 1 (*Dkk1*) [14] – основных ингибиторов Wnt-сигнала. Активация Wnt сигнального пути привносит свой вклад в анаболический эффект терипаратида в трабекулярной костной ткани [15] и влияет на повышение периостального костеобразования [16].

Кроме того, активация рецептора к ПТГ на Т-лимфоцитах способствует повышению экспрессии *Wnt10b* [17]. ПТГ влияет на фосфорилирование Wnt-коррецептора: протеина, связанного с липопротеином низкой плотности-6 (LRP6) [18] и собственно β-катенина [19]. Таким образом, именно через Wnt-сигнал ПТГ может способствовать дифференцировке мезенхимальной стволовой клетки в остеобласт. Было показано, что уменьшение активации Wnt-сигнального пути с возрастом у грызунов восстанавливается под влиянием ПТГ [20].

Другой известный механизм влияния ПТГ – это увеличение продукции фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) остеобластами, что важно для реализации анаболического эффекта ПТГ [21].

В целом, анаболический эффект ПТГ реализуется через увеличение дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту (через Wnt-сигнал), повышение продолжительности жизни остеобластов, уменьшение частоты их апоптоза [22].

Основные различия в механизме действия терипаратида и других препаратов для лечения остеопороза

С клинической точки зрения, терапевтические возможности терипаратида принципиально отличаются по воздействию на костный обмен от других препаратов для лечения ОП. Основной точкой приложения для реализации эффекта терипаратида является остеобласт. На фоне лечения терипаратидом костный обмен в целом повышается с преобладанием костеобразования, т.е. сначала повышаются маркеры костеобразования (на 150–200% N-концевой пропептид коллагена первого типа (P1NP), и только потом (с формированием терапевтического окна для анаболического эффекта) маркеры костного разрушения (на 58% для N-телопептида в моче) [23]. Более того, исследования биопсий костной ткани человека позволили продемонстрировать, что наряду с общим повышением костного обмена (ремоделирования) наблюдаются процессы костеобразования, соответствующие моделированию, т.е. формированию новой молодой костной ткани, как это происходит у ребенка и подростка во время набора пика костной массы [24].

Существующая антирезорбтивная терапия ОП (бисфосфонаты, деносумаб) реализуется через подавление активности остеокластов, что вызывает снижение костного метаболизма и уменьшает глубину резорбтивных полостей [25–27]. Это способствует улучшению механиче-

ской прочности и увеличивает минерализацию кости. Однако костное ремоделирование является двусторонним процессом, т.е. уменьшение активности остеокластов из-за антирезорбтивного лечения сочетается с опосредованным уменьшением активности остеобластов [28, 29]. Не вызывает сомнений, что антирезорбтивная терапия останавливает прогрессирование ОП и снижает риск переломов [30–32]. Это реализуется через увеличение минеральной плотности путем заполнения ремоделирующих пространств и увеличения минерализации матрикса. Под воздействием антирезорбтивной терапии сохраняется собственное костеобразование, хотя и сниженное в ответ на снижение костного разрушения. Антирезорбтивная терапия не имеет точки приложения на остеобласте и не способна стимулировать его активность, т.е. не стимулирует образование новой кости.

Различные механизмы действия были подтверждены в нескольких исследованиях, сравнивающих костные биопсии пациентов, получавших алендронат и терипаратид [33, 34], а также при сравнении биопсий пациентов, получавших золедронат и терипаратид [35].

Первые экспериментальные исследования механизма действия стронция ранелата (Бивалос) позволили предположить, что стронций обладает некоторым анаболическим в сочетании со слабым антирезорбтивным эффектами [36, 37]. Справедливо было бы сказать, что первые исследования, посвященные механизму действия бисфосфонатов, также демонстрировали повышение костеобразования *in vitro* [38], что в дальнейшем не подтвердилось у человека. В первом исследовании стронция ранелата у человека (II фаза) не было выявлено различий в уровне остеокальцина или пропептида коллагена первого типа (P1NP) в обеих дозировках препарата (1 и 2 грамма стронция ранелата ежедневно). Однако наблюдалось снижение маркера костного разрушения (С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТх) на 20,2% по сравнению с контролем [39]. В исследовании III фазы противопереломной эффек-

тивности стронция ранелата было обнаружено повышение костноспецифической щелочной фосфатазы на 8,1% и снижение СТх на 12,2% [40]. Несмотря на достаточно небольшие колебания маркеров костного обмена, исследователи предположили двойной механизм действия препарата. Однако при прямом сравнении маркеров костного обмена и костных биопсий пациентов, получавших лечение терипаратидом и стронцием ранелатом в рамках рандомизированного исследования, стронций ранелат продемонстрировал только слабый антирезорбтивный эффект, тогда как терипаратид повышал маркеры костного обмена на 11–131% [41]. Механизм действия стронция продолжает изучаться [42]. Прямая линейная зависимость $r^2 > 0,99$ была найдена между содержанием стронция в кости и прибавкой МПК и содержанием минерала кости [43–45]. Уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция было предложено в качестве одного из объяснений механизма действия препарата [46–47]. По аналогии с кальцием стронций, вероятно, оказывает влияние на кальций-чувствительные рецепторы [47–49].

Кто должен получать лечение терипаратидом?

Несмотря на длительный период применения терипаратида в мире, в Российской Федерации препарат до настоящего времени не был доступен. Ввиду высокой стоимости инъекций в подавляющем большинстве стран лечение терипаратидом рекомендуется пациентам с тяжелым остеопорозом или тем пациентам, которым лечение антирезорбтивными препаратами не было эффективно. Стоимость лечения терипаратидом, как правило, возмещается государством [40, 53–55].

Однако сама концепция тяжелого остеопороза и неэффективности терапии остается предметом обсуждения и может отличаться в разных странах. Согласно определению ВОЗ, тяжелый остеопороз включает в себя сочетание одного или нескольких низкотравматичных переломов и снижение минеральной плотности кости на

2,5 стандартных отклонения (СО) и хуже (Т-критерий – 2,5 стандартных отклонения) [56]. Действительно, по мере снижения МПК риск переломов возрастает [57]. Однако до 50% пациентов с остеопенией имеют низкотравматичные переломы [42, 53]. Вместе с тем, при наличии одного низкотравматичного перелома позвонка риск второго значительно возрастает независимо от МПК, а нескольких переломов позвонков увеличивают риск последующих в геометрической прогрессии [58]. В настоящее время, роль рентгеновской денситометрии для выделения пациентов с тяжелым остеопорозом или пациентов с высоким риском переломов не является столь определяющей [42, 53–55].

Выдержки, касающиеся показаний для применения терипаратида, из последних доступных клинических рекомендаций по остеопорозу, сведены в таблице 1.

Для того чтобы понять, какая популяция пациентов получит максимальную пользу от терапии терипаратидом, уместно обратиться к дизайну клинических исследований, доказавших эффективность терипаратида.

Эффективность терипаратида. Использование терипаратида для лечения постменопаузального остеопороза (ПМО)

В основное исследование эффективности терипаратида – Fracture Prevention Trial (III фаза) вошло 1637 женщин в постменопаузе [59]. Женщины, включенные в исследование, должны были иметь как минимум один низкотравматичный перелом средней степени (снижение высоты тела позвонка на 26–40%) или два легких (снижение высоты тел позвонков на 20–25%) низкотравматичных перелома тел позвонков. Для тех пациентов, у кого было меньше двух переломов позвонков средней тяжести, оговаривалась необходимость снижения МПК как минимум на 1 стандартное отклонение (Т-критерий $\leq -1,0$ СО), т.е. терипаратид стал фактически единственным препаратом, в критериях включения

которого не оговаривалось снижение МПК до $-2,5$ СО по Т-критерию хотя бы в одном из отделов.

Включенные пациенты (средний возраст 69 лет) были рандомизированы на группы, получавшие плацебо (544 человек), 20 мкг (541 человек) и 40 мкг (552 человек) терипаратида в сутки в виде ежедневных подкожных инъекций. Все пациенты принимали препараты кальция (1000 мг/сут.) и витамина D (400–1200 ЕД/сут.). Продолжительность лечения составила в среднем 18 месяцев [59].

Риск возникновения переломов позвоночника у пациентов, получавших 20 мкг терипаратида, был снижен на 65%, а в группе, получавшей 40 мкг, – на 69% по сравнению с плацебо [59]. Риск внепозвоночных переломов был снижен на 53% в группе 20 мкг и на 54% в группе, вводившей 40 мкг терипаратида, по сравнению с плацебо [59]. Лечение терипаратидом позволило уменьшить риск тяжелых переломов позвонков на 90% [59]. Риск переломов позвонков статистически значимо снижался независимо от наличия предшествующих переломов и степени их тяжести [60]. Эффективность терапии не зависела от возраста, снижения МПК и количества предшествующих переломов [61].

Терипаратид является фрагментом молекулы паратгормона, который при интермиттирующем введении демонстрирует анаболический эффект в костной ткани.

Последующий анализ рентгенологических снимков позвоночника пациентов, включенных в исследование Neer et. al., проводился с анализом как количественным методом (снижение высоты тела позвонка на 20% и более); снижение роста на 4 мм; так и полуколичественным методом при визуальной оценке. При такой комплексной оценке было получено снижение риска новых переломов позвонков на 84% (ОР=0,16 $p < 0,001$); множественных переломов позвонков на 94% (ОР=0,06 $p < 0,001$) у пациентов, получавших терипаратид по сравнению с плацебо [62].

Анаболическое действие терипаратида отражалось в дозозависимом увеличении преимущественно маркеров костеобразования, а также в

меньшей степени маркеров костной резорбции [59]. По результатам исследования было выявлено повышение МПК позвонков на 10–14%, повышение МПК шейки бедра на 3–5% [59] за 18 месяцев терапии. Положительная динамика МПК (минимум +3%) наблюдалась у 91% женщин, получавших терипаратид 20 мкг, и у 94% пациенток, принимавших 40 мкг в день [63]. Эффективность препарата в отношении снижения риска переломов не зависела от исходного уровня маркеров костного обмена [64]. Вместе с тем, был предложен алгоритм оценки эффективности лечения, основанный на приросте маркера костного образования пропептида проколлагена первого типа (PINP). В исследовании Neer и соавт. было показано, что прирост PINP более 10 мкг/л ассоциировался с большим увеличением МПК поясничных позвонков +8,3–9,5% по сравнению с +5,9–7,9% у пациентов с меньшим приростом PINP. PINP может быть оценен уже через 1–3 месяца от начала лечения, его прирост менее 10 мкг/л позволит выделить группу пациентов, которые нуждаются в дополнительных советах по хранению, инъекциям препарата для улучшения приверженности к лечению [65]. Раннее увеличение маркера костеобразования (в течение 1-го месяца лечения) коррелировало с лучшими гистологическими параметрами (толщина и количество трабекул, прирост костной массы и т.д.) через 22 месяца лечения [66]. Вместе с тем, увеличение МПК соответствует только 30% от полученного в результате лечения снижения риска переломов [67]. Очевидно, что снижение риска переломов обусловлено как увеличением МПК, так и в основном улучшением качества костной ткани [67].

Для оценки качества кортикальной кости проводилась количественная компьютерная томография (ККТ) дистального отдела недоминантной лучевой кости у 101 женщины из включенных в исследование Neer и соавт. после 18 месяцев терапии терипаратидом (35 из них получали инъекции плацебо, 38 терипаратид 20 мкг и 28–40 мкг).

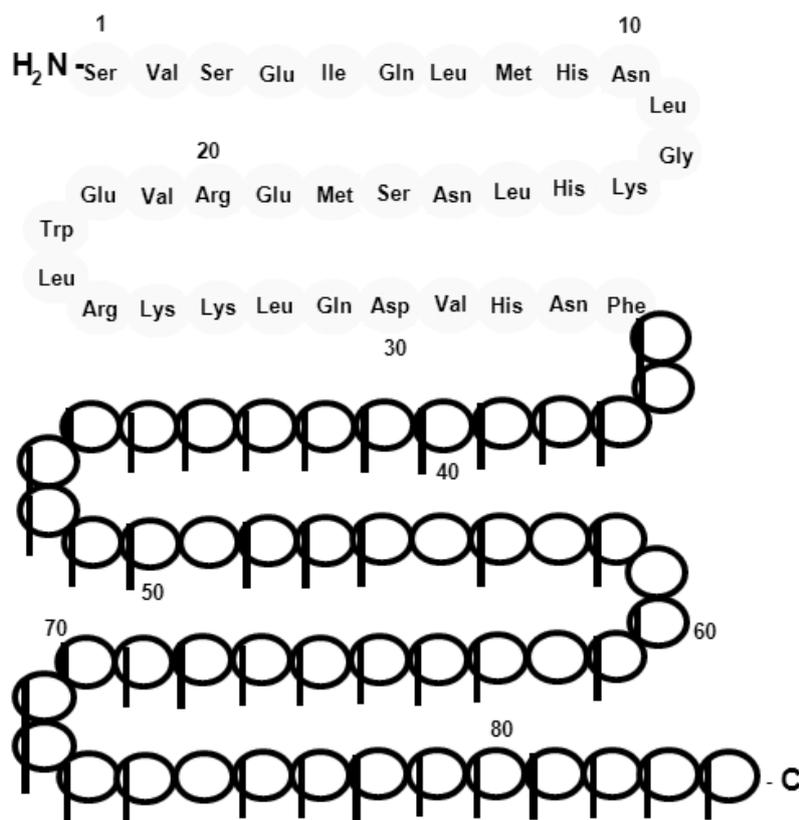


Рисунок 1. Аминокислотная последовательность биологически активного N-концевого (1–34) фрагмента молекулы паратиреоидного гормона

У пациенток, получавших терипаратид, были достоверно выше общее минеральное содержание, площадь кортикальной кости, периостальные и эндокортикальные окружности [68]. У 65 пациенток в постменопаузе, получавших 20 мкг терипаратида в течение 12 месяцев, соотношение костного объема к трабекулярному объему (КО/ТО) в поясничных позвонках увеличилось на 30,6%, видимое количество трабекул увеличилось на 19,0%. Прибавка МПК у этих пациенток составила +6,4% двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) и +19,3% количественная компьютерная томография [69], что свидетельствует о больших возможностях методов компьютерной томографии для оценки эффективности лечения терипаратидом и прогноза снижения риска переломов. При анализе геометрии бедренной кости методом морфометрического анализа (DXA) было показано, что терипаратид улучшает аксиальную прочность и прочность на излом, увеличивает толщину кортикального слоя, и

стабильность в области шейки бедренной кости и внутритрохантерном регионе [70]. Также наблюдалось улучшение биомеханических свойств трабекулярной костной ткани, не было выявлено признаков остеопении или остеосклероза [68, 71]. Прочность кости на фоне лечения терипаратидом, измеренная методом количественного элементарного анализа, значительно возрастала (до 30%) для всех видов нагрузки [72]. Кроме того, гистологическая структура костной ткани пациенток, получавших терипаратид, по своему профилю соответствовала более молодой костной ткани, по сравнению с плацебо [73, 74]. Лечение терипаратидом в течение 12–24 месяцев запускало восстанавливающую костную формацию в зонах покоя, а также усиливало костеобразование во время цикла костного ремоделирования [73].

Клинически, у женщин в постменопаузе, получавших терипаратид 20 мкг, наблюдалось снижение случаев боли в спине на 31%, а сильных и средне-выраженных болей в спине

на 57% [75]. Мета-анализ четырех исследований показал статистически значимое снижение случаев боли в спине у пациентов, получавших инъекции терипаратида по сравнению не только с плацебо, но и с антирезорбтивной терапией [76].

Наблюдение пациентов после завершения участия в исследовании показало, что эффект снижения риска переломов и болевого синдрома в спине сохраняется в течение 30 месяцев после прекращения инъекций терипаратида. [76]. Пациентам, как группы плацебо, так и терипаратида были рекомендованы другие антиостеопоротические препараты, но снижение риска переломов позвонков и внепозвоночных переломов, по-прежнему было лучше в группе, ранее принимавших терипаратид [77]. Наблюдательное исследование в реальной клинической практике также продемонстрировало эффективность лечения терипаратидом для снижения риска переломов позвонков и боли в спине, что сохранялось после прекращения терапии (хотя в 70% случаев пациентам после прекращения лечения терипаратидом была назначена антирезорбтивная терапия) [78]. Есть данные, что по мере повышения продолжительности лечения терипаратидом терапевтический эффект препарата в отношении внепозвоночных переломов и снижения боли в спине повышается, а риск нежелательных эффектов снижается [79].

В России эффективность терипаратида оценивалась в неконтролируемом исследовании у 50 женщин в постменопаузе с остеопорозом [80]. За 12 месяцев лечения в российской популяции инъекции терипаратида повысили МПК поясничных позвонков на 12,5% по сравнению с исходным уровнем, МПК бедренной кости не изменилась [80].

ПТГ 1–34 для лечения остеопороза у мужчин

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности терипаратида для лечения остеопороза у мужчин продолжалось 11 месяцев с участием 437 мужчин. [81]. Интересно, что в данном случае в исследовании мож-

но было включать мужчин как с идиопатическим остеопорозом, так и с остеопорозом вследствие гипогонадизма в возрасте 30–85 лет с Т-критерием ≤ -2 СО стандартных отклонения. То есть в отличие от исследования у женщин, ориентировались в первую очередь на снижение МПК. Средний возраст включенных пациентов составил 59 ± 13 лет, средний Т-критерий в шейке бедра $-2,7$ СО; в целом в бедре $-1,9$ СО и в позвонках $-2,4$ СО. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: инъекции плацебо (147 человек), 20 мкг терипаратида (151 чел.) и 40 мкг терипаратида (139 чел.); все принимали препараты кальция (1000 мг/сут.) и витамина D (400–1200 ЕД/сут.). В исследовании было показано дозозависимое увеличение МПК, измеренное методом DXA. МПК в позвоночнике увеличилась на 5,9% у пациентов, которые получали 20 мкг/сут., и на 9,0% у больных, которым вводили 40 мкг/сут. терипаратида. МПК бедренной кости увеличилась на 1,5% и 2,9% соответственно. Не было выявлено изменений МПК в лучевой кости [81]. Наблюдалось дозозависимое увеличение маркеров как костеобразования, так и костной резорбции, однако увеличение маркеров костеобразования было достоверно выше [81]. Небольшая статистическая мощность исследования не позволила оценить влияние инъекций терипаратида на риск переломов. Однако увеличение МПК и изменения костного обмена у мужчин [81] соответствовали увеличению МПК и изменениям маркеров костного метаболизма у женщин [59], что позволяет предположить аналогичное влияние терипаратида на снижение риска переломов у мужчин.

ПТГ 1–34 и глюкокортикоидный остеопороз

Наиболее серьезное исследование эффективности терипаратида для лечения глюкокортикоидного остеопороза (ГКО) было проведено с участием 428 женщин и мужчин в возрасте от 22 до 89 лет. Критерии включения: прием глюкокортикоидов в дозе 5 мг в перерасчете на преднизолон в течение минимум 3-х месяцев в сочетании со сниже-

нием МПК до -2 стандартных отклонения или низкотравматичным переломом позвонка и снижением МПК от -1 стандартного отклонения по Т-критерию [82]. Средний возраст пациентов составил 57 лет, большинство (80%) были женщины, средняя доза ГК в перерасчете на преднизолон – 7,8 мг, до 30% больных имели переломы позвонков и 20% низкотравматичные внепозвоночные переломы; среднее снижение МПК $-2,5$ в позвонках и $-2,0$ в шейке бедра по Т-критерию. Пациенты были рандомизированы на тех, кто принимал терипаратид в дозе 20 мкг ($n=214$) и алендронат 70 мг ($n=214$). Лечение терипаратидом в течение 18 месяцев оказалось более эффективным для предупреждения переломов позвонков по сравнению с алендронатом (0,6% новых переломов позвонков в группе терипаратида по сравнению с 6,1% в группе алендроната $p=0,004$). Лучшая прибавка МПК была зарегистрирована на фоне применения терипаратида по сравнению с алендронатом ($+7,2\%$ терипаратид vs $+3,4\%$ алендронат в позвонках $p<0,001$; $+3,8\%$ терипаратид vs $+2,4\%$ алендронат $p=0,005$ в целом в бедра). Применение терипаратида при ГКО было пролонгировано на 3 года, что продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность при более длительном использовании [83].

Лучших результатов в отношении прибавки МПК удалось добиться на фоне лечения терипаратидом по сравнению с заместительной гормональной терапией у пациентов с ГКО [84]. Терипаратид был более эффективным, чем ЗГТ для прибавки МПК по данным количественной компьютерной томографии и расчетной устойчивости к компрессии позвонков [85].

Позиция и место терипаратида среди других препаратов для лечения постменопаузального остеопороза

Сравнение эффективности и безопасности препаратов по результатам различных рандомизирован-

Таблица 1. Выбор пациентов для лечения остеопороза терипаратидом согласно последним клиническим рекомендациям, посвященным диагностике и лечению остеопороза в Европе, Великобритании, США и Канаде

Европейские клинические рекомендации по остеопорозу, 2013 [42]	Национальные клинические рекомендации по остеопорозу в Великобритании, 2013 [54]	Американские клинические рекомендации по остеопорозу (Американская Ассоциация Эндокринологов), 2010 [53]	Канадские клинические рекомендации по остеопорозу, 2010 [55]
Терипаратид относится к первой линии терапии ОП. Рекомендуются для предупреждения переломов позвонков и внепозвоночных переломов у пациентов с установленным остеопорозом ¹ .	Рекомендуется пациентам с высоким риском переломов ² , особенно переломов позвонков у женщин с ПМО, при ГКО и у мужчин.	Терипаратид относится к препаратам первого выбора. Рекомендуется пациентам с высоким риском переломов ³ или тем, у кого предшествующее лечение было неэффективно ⁴ или плохо переносилось. Эти рекомендации относятся к женщинам с постменопаузальным остеопорозом и мужчинам с идиопатическим остеопорозом или остеопорозом на фоне гипогонадизма. Терипаратид также рекомендуется мужчинам и женщинам с глюкокортикоидным остеопорозом.	Терипаратид может рассматриваться для лечения пациентов с высоким риском переломов ⁵ , получающих терапию глюкокортикоидами в течение ≥ 3 месяцев в дозе $\geq 7,5$ мг в перерасчете на преднизолон.

¹ Пациенты с установленным остеопорозом, согласно Европейским клиническим рекомендациям – это больные с предшествующим переломом позвонка [42].

² Национальные клинические рекомендации Великобритании определяют высокий риск переломов индивидуально для каждого пациента определенной возрастной группы согласно доступному в интернете калькулятору индивидуальной вероятности переломов FRAX (для РФ <http://www.shef.ac.uk/FRAXtool.aspx?country=13>). Если индивидуальная вероятность перелома для данного конкретного пациента оказывается выше точки вмешательства и попадает из оранжевой в красную зону, то риск переломов классифицируется как высокий. Кроме того, клинические рекомендации Великобритании отдельно описывают пациентов с высоким риском (пациенты старше 75 лет или пациенты, кто перенес перелом позвонка или бедра, или те пациенты, которые постоянно принимают глюкокортикоиды в дозе $\geq 7,5$ мг в перерасчете на преднизолон ежедневно), но это касается выбора больных для непрерывного лечения пациентов бисфосфонатами более 3–5 лет [54].

³ Американские клинические рекомендации определяют пациентов, которые нуждаются в фармакологическом лечении: пациенты с переломом позвонка или бедра; с T-критерием $-2,5$ и хуже в позвонках, шейке бедра и в целом в бедре по данным рентгеновской денситометрии; для пациентов с T-критерием от -1 до $-2,5$ показано исследование индивидуальной 10-летней вероятности перелома (точка вмешательства при индивидуальной вероятности всех основных переломов 20% и выше и переломов бедра 3% и выше для любого возраста). Однако вывод о тяжести остеопороза остается на усмотрение клинициста [53].

⁴ Американские клинические рекомендации подразумевают отсутствие должного ответа на лечение при развитии нового низкотравматичного перелома за год лечения и/или значительной потере минеральной плотности кости на фоне лечения [53].

⁵ Канадские клинические рекомендации на основании оценки индивидуальной вероятности переломов FRAX, разработанной для канадской популяции, разделяют мужчин и женщин старше 50 лет на тех, у кого низкий риск переломов (риск основных остеопоротических переломов <10), средний риск переломов (10–20%) и, наконец, $>20\%$ высокий риск. Оговаривается, что пациенты с множественными переломами имеют более высокий риск последующих по сравнению с единственным переломом [55].

ных контролируемых исследований, особенно по снижению абсолютного риска, затруднительно и неправомерно. Большинство абсолютных показателей в первую очередь отражает тяжесть остеопороза у включенных пациентов, то есть характер выборки пациентов и насколько данный препарат эффективен для конкретных пациентов, включенных в исследование [24, 86]. Очень сложно достоверно прогнозировать, насколько эффективно будет лечение одним препаратом на выборке, включенной в другое исследование.

Прямые сравнения различных выборок, тем более, если риск переломов отличается в несколько раз, достаточно бесперспективны.

Обычно процент переломов в группе плацебо отражает тяжесть остеопороза и риск переломов включенной популяции, который в свою очередь, может определяться различными факторами. На рисунке 2 сведены проценты низкотравматичных переломов позвонков в группах плацебо и лечения по данным корневых исследований основных препаратов для лечения остеопороза:

стронция ранелата [40], терипаратида [59], алендроната [87], золедроната [88], ибандроната [89] и деносумаба [90]. Так как самый высокий процент переломов был в группе плацебо при исследовании стронция ранелата, очевидно, что в исследовании SOTI были заведомо включены пациенты с более тяжелым ОП и с более высоким риском переломов. Однако необходимо учитывать, что 14% пациентов группы плацебо в исследовании эффективности терипаратида испытали низкотравматичный перелом позвонка за 18

месяцев наблюдения, в то время как остальные препараты испытывались в течение 3-х лет (36 месяцев). Учитывая характер прогрессии низкотравматичных переломов позвонков, количество переломов в группе плацебо исследования терипаратида вполне могло бы удвоиться за 36 месяцев наблюдения. Получается, что стронций ранелат и терипаратид исследовались на когорте пациентов с примерно сопоставимым высоким риском переломов.

Частота переломов в группе плацебо отражает тяжесть остеопороза и риск переломов среди пациентов, включенных в исследование. Так как пациенты, включенные в различные исследования, по своим характеристикам и риску переломов значительно отличаются, прямые сравнения эффективности препаратов особенно по абсолютным показателям неправомерны.

Тем не менее, когорта больных, которые были включены в исследование терипаратида (18 месяцев наблюдения) и стронция ранелата (36 месяцев наблюдения), являются наиболее тяжелыми с самым высоким процентом переломов в группе плацебо. Именно эти два препарата позиционируются для лечения тяжелого остеопороза (в обоих случаях два и более низкотравматичных переломов позвонков на момент включения в исследование). Выбор врача в первую очередь должен быть основан на различиях в профиле безопасности терипаратида и стронция ранелата, на применение которого были введены существенные ограничения.

Важно также понимать, что другие препараты могут быть эффективны при тяжелом остеопорозе. Популяция пациентов, включенных в исследования их эффективности, была более разнообразной. Кроме того, у более новых препаратов были этические ограничения по включению пациентов с тяжелым остеопорозом в плацебо-контролируемые исследования при наличии эффективных препаратов для терапии остеопороза.

Согласно критериям отбора в оба исследования у всех пациентов уже были низкотравматичные пере-

ломы тел позвонков на момент рандомизации.

При этом среднее количество переломов позвонков на момент включения составило $2,3 \pm 1,8$ в исследовании терипаратида [59] и $2,2 \pm 2,18$ перелома позвонков в исследовании эффективности стронция ранелата [40]. Пациенты были сопоставимы также по возрасту, однако в исследовании терипаратида не было ограничений по степени снижения МПК.

Включение пациентов с тяжелым остеопорозом не означает, что препараты не будут эффективны у пациентов с одним переломом или без переломов. Также и остальные препараты при анализе в субпопуляциях с более тяжелым остеопорозом или в других исследованиях были эффективны для предупреждения новых переломов у пациентов с тяжелым остеопорозом.

Вместе с тем, именно применение терипаратида и стронция ранелата на сегодняшний день ограничено когортой пациентов с тяжелым остеопорозом [42, 48, 53–55]. Однако причины ограничений несколько отличаются.

Терипаратид рекомендуется пациентам с тяжелым остеопорозом (с уже имеющимися переломами тел позвонков, чаще множественными), а также тем пациентам, у кого предшествующее лечение было неэффективным. Кроме того, имеют значение особенности механизма действия терипаратида: способности воссоздать новую, более молодую кость, с

одной стороны, и ограничение срока использования, с другой стороны.

Официальное ограничение применения стронция ранелата только у пациентов с тяжелым остеопорозом было введено в 2013 году Европейским медицинским агентством. Это ограничение во многом обусловлено нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, полученными в ходе объединенного анализа рандомизированных контролируемых исследований и постмаркетинговыми исследованиями [50–52, 91, 92].

Прямые сравнительные исследования эффективности терипаратида

Сравнительный анализ эффективности терипаратида и алендроната для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе был проведен в РКИ с участием 146 пациенток. Женщины в постменопаузе были рандомизированы на группу (73 человека), получавшую 40 мкг терипаратида и таблетку плацебо, а также группу (73 человека), получавшую 10 мг алендроната и инъекцию плацебо в течение 14 месяцев [93]. В обеих группах отмечалось достоверное увеличение МПК, однако в группе, получавший терипаратид, увеличение МПК было достоверно больше (15,1%), тогда как в группе алендроната (6,6%). В группе, получавшей терипаратид, было зарегистрировано незначительное,



Рисунок 2. Количество переломов тел позвонков в группах плацебо и лечения за 3 года (1,8 года для терипаратида) наблюдения в ключевых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях

но достоверное уменьшение МПК лучевой кости в сравнении с группой алендроната. Внепозвоночные переломы достоверно чаще встречались в группе, принимавшей алендронат (13,7%), по сравнению с группой, получавшей лечение терипаратидом (4,1%) [93]. У пациентов, получавших алендронат, было зафиксировано уменьшение маркеров костного метаболизма (как костной резорбции, так и костеобразования). В группе лечения терипаратидом маркеры костного метаболизма были повышены, однако маркеры костного формирования в большей степени, чем маркеры костной резорбции [93].

Похожие результаты были получены в ходе РКИ сравнения эффективности терипаратида и ризедроната у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Через 18 месяцев терапии пациенты, получавшие ризедронат, имели статистически значимо меньший риск переломов позвонков: 4% в группе терипаратида vs 9% в группе ризедроната $p=0,01$ и степень тяжести переломов позвонков была легче в группе терипаратида $p=0,04$ [94].

При сравнении результатов лечения терипаратидом и алендронатом в отношении бедренной кости с помощью количественного элементарного анализа, статистически значимых различий получено не было, хотя в абсолютных цифрах результат был лучше у терипаратида (+5,4% $p=0,06$) [95].

Таким образом, на сегодняшний день, терипаратид – наиболее эффективный препарат как для предотвращения риска переломов, так и для увеличения МПК.

Поэтому наряду с тяжелым остеопорозом оправдано применение терипаратида в тех случаях, когда другая терапия, в том числе терапия бисфосфонатами, была неэффективна.

Согласно последнему консенсусу международного фонда остеопороза, неэффективным можно считать лечение, если у пациента есть хотя бы один пункт из следующих 1) за время лечения произошло 2 и более низкотравматических перелома; 2) потеря МПК составила 4% в

бедре и 5% в позвонках за два последовательных измерения МПК; 3) нет снижения маркеров костного разрушения хотя бы на 25% при терапии антирезорбтивными препаратами или повышения на 25% при анаболической терапии в сочетании с потерей МПК [96].

В случае исключения вторичных причин остеопороза, тяжелого дефицита витамина D, низкого комплаенса пациента оправдан перевод пациента с антирезорбтивной терапии на анаболическую терапию терипаратидом [96].

Возможности перевода пациентов с антирезорбтивной терапии на терипаратид и с терипаратида на антирезорбтивную терапию

В наблюдательном исследовании у пациентов с тяжелым остеопорозом, получавших терапию БФ, после перевода на терипаратид отмечалось уменьшение количества новых переломов позвонков, уменьшение боли в спине и улучшение качества жизни за 18 месяцев лечения по сравнению с первыми 6 месяцами терапии. Эффект сохранялся в том числе через 18 месяцев после отмены терипаратида [97].

Терипаратид в течение двух лет терапии был одинаково эффективен для прибавки МПК и анаболического эффекта на маркеры костного обмена после любого вида и продолжительности антирезорбтивной терапии. Этот результат был продемонстрирован в ходе РКИ с участием 245 женщин, получавших алендронат ($n=107$), ризедронат ($n=59$), этидронат ($n=30$) и другое лечение остеопороза ($n=49$) до назначения терипаратида [98]. Хотя есть данные, что после антирезорбтивной терапии чуть больше времени нужно для достижения должного подъема маркеров костеобразования и ответа МПК [99]. Увеличение маркеров костного метаболизма на фоне приема терипаратида было быстрее и выше у больных, которые раньше получали ралоксифен по сравнению с группой алендроната [100].

После отмены терипаратида прием алендроната позволяет продол-

жить увеличение МПК [101], а назначение ралоксифена эффективно для стабилизации МПК [102].

Терипаратид в сочетании с другими препаратами для лечения остеопороза

Заманчивым казалось разобщить костный обмен, используя анаболическую (терипаратид) и антирезорбтивную терапию ПМО.

Предполагалось, что бисфосфонаты, уменьшая костную резорбцию, позволят достичь лучшего эффекта в увеличении МПК. Однако комбинированное лечение терипаратидом и алендронатом одновременно оказалось менее эффективным, чем лечение только терипаратидом. Это было показано в РКИ с участием 238 женщин в постменопаузе [103], а также сходный эффект был получен в РКИ у 83 пожилых мужчин [104]. В данных исследованиях в группах комбинированной терапии действительно наблюдалось достоверное уменьшение маркеров костной резорбции, по сравнению с группой, получавшей только терипаратид. Однако при комбинированной терапии уменьшались показатели как костной резорбции, так и костеобразования, что, скорее всего, и явилось причиной меньшего прироста МПК у пациентов, получавших терипаратид и алендронат по сравнению с группой, которая получала лечение только терипаратидом.

Комбинация терипаратида с инфузией золедроновой кислоты имела некоторый лучший эффект в течение первых 6 месяцев, но через 12 месяцев терапии комбинация не имела преимуществ перед терипаратидом и даже перед золедронатом в монотерапии [105]. Наконец, комбинация терипаратида и деносумаба позволила добиться лучшего эффекта на МПК по сравнению с монотерапией. Через 12 месяцев терапии прибавка МПК в поясничных позвонках: +9,1% в комбинации; +6,2% в группе терипаратида, ($p=0,0139$) или деносумаба +5,5% ($p=0,0005$); в шейке бедра +4,2%; +0,8% в группе терипаратида $p=0,0007$ и +2,1% в группе деносумаба ($p=0,023$) [106]. Вместе с тем, необходимо учитывать, что стоимость комбиниро-

ванной терапии достаточно высока и данных по противопереломному эффекту комбинации терипаратида и деносумаба пока нет.

Безопасность применения терипаратида

Наиболее частые побочные эффекты (менее 10% испытуемых) были: головокружение (ортостатическая гипотензия, которая обычно не требовала прерывать лечение, случалась в течение первых доз терипаратида при вводе лежа) и судороги в ногах [107, 108]. Тошнота и головная боль носили дозозависимый характер и достоверно чаще встречались у пациентов, получавших 40 мкг терипаратида. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8 ммоль/л) была зарегистрирована у 2% группы контроля после инъекции, 11% – у пациентов, получавших 20 мкг терипаратида, и 28% – 40 мкг терипаратида [59]. Транзиторная гиперкальциемия встречалась обычно в первые 6 месяцев лечения терипаратидом. Увеличение уровня кальция обычно наблюдалось через 4–6 часов после инъекции и полностью нормализовалось через 24 часа [59]. Увеличение кальциурии отличалось недостоверно от группы контроля и не ассоциировалось с увеличением риска мочекаменной болезни. Аллергические реакции были редки. Антитела к терипаратиду были обнаружены у 3–8% женщин, но со временем их содержание уменьшилось, и они не оказали никакого эффекта на минеральную плотность костной ткани или уровень кальция.

Применение терипаратида у пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (30–49 мл/мин.) приводило к увеличению мочевой кислоты в сыворотке крови, особенно при применении 40 мкг терипаратида в день, но это не сочеталось с увеличением риска подагры, артралгией или камнеобразованием в почках [109].

Потенциальный риск

В токсикологическом эксперименте на 344 крысах Фишера терипаратид вводился в дозе 5, 30 и 75 мкг/кг (средняя терапевтическая

доза человека 0,3 мкг/кг) с возраста 6–8 недель до 2-х лет, что составляет среднюю продолжительность жизни крысы. В результате данного исследования у 94 крыс при аутопсии была выявлена остеосаркома различной локализации и степени метастазирования [108]. Однако для оценки риска развития остеосаркомы у человека необходимо учитывать, что крысы получали терипаратид с младенчества до 2-х лет, что составляет 80–90% их продолжительности жизни, тогда как 2 года составляет лишь 2–3% продолжительности жизни человека. За 2 года кости крысы претерпевали 25–30 циклов костного обмена, тогда как у взрослого человека с остеопорозом обычно проходит 1–2 цикла обмена костной ткани.

Кроме того, имеется фундаментальное отличие физиологии костной ткани крысы и приматов. У крыс рост костной системы происходит фактически в течение всей жизни и отсутствует костное ремоделирование, что ведет к значительному усилению анаболического ответа у грызунов, что в свою очередь ведет к уменьшению площади костного мозга и плотности кости [107]. Поскольку приматы имеют принципиально другой процесс ремоделирования, у кастрированных самок обезьян, получавших терипаратид в дозе в 4–10 раз выше дозы человека более 18 месяцев, изменений костной системы, сходных с таковыми у крыс, не наблюдалось [110]. Не отмечено случаев возникновения остеосаркомы у женщин в постменопаузе, получавших лечение терипаратидом до 3-х лет [101, 107], так и у мужчин [81]. Также не было выявлено увеличения частоты онкологических заболеваний другой локализации у пациентов, получающих терипаратид по сравнению с группой контроля. Большое эпидемиологическое Шведское исследование регистра онкологических заболеваний не обнаружило связи между первичным гиперпаратиреозом и увеличением риска остеосаркомы [111].

Накопленный опыт применения терипаратида с 2002–2013 года в США и Европе не позволил связать лечение терипаратидом со случаями остеосаркомы.

Практические рекомендации по обследованию перед назначением терипаратида [4]

На основании полученных в исследованиях данных предполагается перед назначением препарата проводить следующее обследование пациентов: общий кальций сыворотки, общая щелочная фосфатаза сыворотки, 25-гидроксивитамин D паратиреоидный гормон, клиренс креатинина.

Действующие формы и рекомендуемые дозы

Подкожные инъекции в дозе 20 мкг 1 раз в сутки ежедневно. Терипаратид выпускается в стеклянном картридже, который укреплен в одноразовую ручку, рассчитанную для введения 28 доз. Хранить препарат необходимо в холодильнике, однако в течение нескольких часов суммарно (но не последовательно) за 28 дней использования возможно пребывание шприц-ручки при комнатной температуре.

Противопоказания для назначения терипаратида:

- Гиперкальциемия
- Болезнь Педжета
- Необъяснимое повышение щелочной фосфатазы
- Остеогенная саркома
- Незакрытые зоны роста, возраст до 18 лет
- Облучение скелета в анамнезе
- Беременность или кормление грудью
- Рак кости или метастазы рака в кости
- Аллергическая реакция к терипаратиду или компонентам растворителя

Заключение

Терипаратид принципиально отличается от других препаратов для лечения остеопороза по механизму действия. Анаболический эффект терипаратида позволяет стимулировать костное ремоделирование и моделирование, т.е. образование новой костной ткани.

Терипаратид доказал высокую эффективность для предупреждения низкотравматичных переломов позвонков и внепозвоночных переломов и более эффективен для при-

бавки МПК, а в некоторых случаях для предупреждения переломов позвонков (ГКО) по сравнению с антирезорбтивной терапией.

Терипаратид может назначаться пациентам с установленным тяжелым остеопорозом (≥ 1 клинически значимого перелома позвонков средней тяжести или 2 и более низкотравматичных перелома позвонков) независимо

от МПК у женщин в постменопаузе, рекомендован для лечения остеопороза у мужчин, в том числе идиопатического и на фоне гипогонадизма и более эффективен, чем алендронат для лечения глюкокортикоидного остеопороза.

Оправдано назначение терипаратида при неэффективности предшествующей терапии остеопороза.

Нет оснований рекомендовать

комбинированное лечение терипаратидом и бисфосфонатами. Необходимо взвешенно подходить к возможности комбинации терипаратида и деносумаба.

Срок применения терипаратида ограничен до 18 месяцев в РФ. После анаболической терапии в дальнейшем может быть продолжена антирезорбтивная терапия. ■

Список литературы

1. Recklinghausen F.D. Die fibrose oder deformierende ositis, die osteomalazie und die osteoplastische carzinose in ihren gegenseitigen beziehungen. // Festschrift Rudolf Virchow. George Reimer, Berlin. 1891.
2. Bauer E., Aub J., Albright J.F. Studies of calcium and phosphorus metabolism: study of bone trabeculae as readily available reserve supply of calcium. J. Experimental Medicine. 1929. Vol. 49. Pp. 145–162.
3. Selye H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. J. Endocrinology. 1932. Vol. 16. P. 547.
4. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. «Возможности применения паратиреоидного гормона для лечения остеопороза» // Остеопороз и остеопатии. 2004. №3. Стр. 26–33.
5. Habener J.F., Potts J.T. Biosynthesis of parathyroid hormone (Part 1). New England J. Medicine. 1978. Vol. 299. Pp. 580–585.
6. Habener J.F., Potts J.T. Biosynthesis of parathyroid hormone (Part 2). New England J. Medicine. 1978. Vol. 299. Pp. 635–644.
7. Potts J.T., Bringham F.R., Gardella T. Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism and mode of action. In: DeGroot L.J., Ed. Endocrinology 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders. 1995. Vol. 2. Pp. 920–966.
8. Sato M., Zeng G.Q., Turner C.H. Biosynthetic human parathyroid hormone (1–34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats. J. Endocrinology. 1997. Vol. 138. Pp. 4330–4337.
9. Potts J.T. Jr, Murray T.M., Peacock M., Niall H.D., Tregear G.W., Keutmann H.T., Powell D., Deftos L.J. Parathyroid hormone: sequence, synthesis, immunoassay studies. American J. Medicine. 1971. Vol. 50. Pp. 639–649.
10. Potts J.T. Jr. The non-traditional actions of parathyroid hormone: status 1991, an overview. J. Endocrinology Investigation. 1992. Vol. 15. Pp. 3–9.
11. Jilka R.L. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. // Bone. 2007. Vol. 40. Pp. 1434–1446.
12. Bellido T., Ali A.A., Gubrij I., Plotkin Li, Fu Q., O'Brien C.A., et. al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. Endocrinology. 2005. Vol. 146. Pp. 4577–4583.
13. Keller H., Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. // Bone. 2005. Vol. 37. Pp. 148–158.
14. Guo J., Liu M., Yang D., Boussein M.L., Saito H., Galvin R.J., et. al. Suppression of Wnt-signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. Cell Metab. 2010. Vol. 11. Pp. 161–171.
15. Robling A.G., Kedlaya R., Ellis S.N., Childress P.J., Bidwell J.P., Bellido T., et. al. Anabolic and catabolic regimens of human parathyroid hormone 1–34 elicit bone- and envelop-specific attenuation of skeletal effects in SOST-deficient mice. Endocrinology. 2011. Vol. 152. Pp. 2963–2975.
16. Rhee Y., Allen M.R., Condon K., Lezkano V., Ronda A.C., Galli C., et. al. PTH receptor signaling in osteocytes governs periosteal bone formation and intracortical remodeling. J. Bone Mineral Res. 2011. Vol. 26. Pp. 1035–1046.
17. Bedi B., Li J.Y., Tawfeek H., Baek K.H., Adams J., Vangara S.S., et. al. Silencing of parathyroid hormone (PTH) receptor 1 in T cells blunts the bone anabolic activity of PTH. Proc Natl Acad Sci USA. 2012. Vol. 109. E. 725–733.
18. Wan M., Yang C., Li J., Wu X., Yuan H., Ma H., et. al.: Parathyroid hormone signaling through low-density lipoprotein-related protein-6. // Genes Dev. 2008. Vol. 22. Pp. 2968–2979.
19. Taurin S., Sandbo N., Qin Y., Browning D., Dulin N.O. Phosphorylation of beta-catenin by cyclic AMP-dependent protein kinase. J. Biol Chem. 2006. Vol. 281. Pp. 9971–9976.
20. Jilka R.L., Almeida M., Ambrogini E., Han L., Roberson P.K., Weinstein R.S., et. al. Decreased oxidative stress and greater bone anabolism in the aged, when compared to the young, murine skeleton with parathyroid hormone administration. Aging Cell. 2010. Vol. 9. Pp. 851–867.
21. Fei Y., Hurley M.M. Role of fibroblast growth factor 2 and Wnt-signaling in anabolic effects of parathyroid on bone formation. // J. Cell Physiol. 2012. Vol. 227. Pp. 3539–3545.
22. Marie P.J. Signaling Pathways affecting skeletal health. // Curr Osteoporosis Rep. 2012. Vol. 10. Pp. 190–198.
23. McClung M.R., Martin J.S., Miller P.D., Civitelli R., Bandeira F., Omizzo M., Donley D.W., Dalsky G.P., Eriksen E.F. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. // Arch Intern Med. 2005. Vol. 165. Pp. 1762–1768.
24. Lindsay R., Cosman F., Zhou H., Bostrom M.P., Shen V.W., Cruz J.D., Nieves J.W., Dempster D.W. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide. // J. Bone and Mineral Research. 2006. Vol. 21. Pp. 366–373. Obermayer-Pietsch B.M., Marin F., McCloskey E.V., Hadji P., Farrerons J., Boonen S., Aurdan M., Barker C., Anastasilakis A.D., Fraser W.D., Nickelsen T. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. // JBMR. 2008. Vol. 23. Pp. 1591–1600.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в «Научно-практическом журнале», 2/2012, стр. 1–9.

ОР-PM-898-2015-09-17

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению
лекарственного средства ФОРСТЕО®

Регистрационный номер:

PK-ЛС-5№021064

Торговое название препарата

Форстео®

Международное непатентованное название

Терипаратид

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения
250 мкг/мл, 2,4 мл

Состав

1 мл раствора содержит
активное вещество – терипаратид 250 мкг,
вспомогательные вещества – кислота уксусная
ледяная, натрия ацетат (безводный),
маннитол, метакрезол, кислоты хлористово-
дородной 10% раствор и/или натрия гидроксида
10% раствор для корректировки pH,
вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа

Паратиреоидные гормоны. Терипаратид.

Код АТХ H05AA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Терипаратид хорошо всасывается при под-
кожном введении. Абсолютная биодоступность
препарата составляет приблизительно
95%. Объем распределения приблизительно
равен 1,7 л/кг. Период полувыведения терипа-
ратид при подкожном введении составляет
около 1 часа, что отражает время, требуемое
на абсорбцию. Исследования по метаболизму
или экскреции терипаратид не проводились,
но периферический метаболизм паратиреоидного
гормона предположительно происходит преимущественно
в печени и почках. Терипаратид выводится вследствие
печеночного и/или экстрапеченочного метаболизма
(клиренс препарата составляет около 62 л/ч.
у женщин и 94 л/ч. у мужчин).

Подобно эндогенному ПТГ терипаратид не
накапливается в костях или других тканях.

Влияния возраста (возрастная группа от 31
до 85 лет) на фармакокинетику терипаратид
не отмечено.

У пациентов с почечной недостаточностью
легкой или умеренной степени тяжести (кли-
ренс креатинина от 30 до 72 мл/мин.) фарма-
кокинетика препарата не изменяется.

Фармакодинамика

Эндогенный паратиреоидный гормон (ПТГ),
представляющий собой последовательность
из 84 аминокислотных остатков, является
основным регулятором кальциевого и фос-
форного метаболизма в костях и почках.
Форстео® (рекомбинантный человеческий
паратгормон (1–34)) является активным фраг-
ментом эндогенного человеческого паратг-
ормона. Физиологическое действие ПТГ
заключается в стимуляции формирования
костной ткани посредством прямого влияния
на остеобласты. ПТГ опосредованно увели-
чивает кишечную абсорбцию и канальцевую

реабсорбцию кальция, а также экскрецию
фосфатов почками.

Биологическое действие ПТГ осуществляют-
ся за счет связывания со специфическими
ПТГ-рецепторами на поверхности клеток. Те-
рипаратид связывается с теми же рецептора-
ми и оказывает такое же действие на кости и
почки, как и ПТГ.

Ежедневное однократное введение терипа-
ратид стимулирует образование новой кост-
ной ткани на трабекулярной и кортикальной
(периостальной и/или эндостальной) поверх-
ностях костей с преимущественной стимуля-
цией активности остеобластов по отношению
к активности остеокластов. Это подтверждает-
ся повышением содержания маркеров обра-
зования костной ткани в сыворотке крови:
костно-специфической щелочной фосфатазы
и проколлагена-I карбокситерминального
пропептида (PICP). Повышение содержа-
ния маркеров образования костной ткани
сопровождается вторичным повышением
уровня маркеров костной резорбции в моче:
N-телопептида (NTX) и деоксипиридинолина
(DPD), что отражает физиологическое вза-
имодействие процессов формирования и
резорбции костной ткани в ремоделировании
скелета.

Через 2 часа после введения терипаратид
наблюдается кратковременное повышение
концентрации сывороточного кальция, кото-
рое достигает максимальных значений через
4–6 часов и возвращается к исходному уров-
ню в течение 16–24 часов. Кроме того, может
наблюдаться транзиторная фосфатурия и не-
значительное кратковременное снижение со-
держания фосфора в сыворотке крови.

На фоне лечения терипаратидом увеличива-
ется минеральная плотность костной ткани
(МПКТ) всего тела на 5–10% (в том числе в
поясничном отделе позвоночника, шейке бе-
дренной кости и бедренной кости).

Процессы минерализации происходят без
признаков токсического действия на клетки
костной ткани, а сформированная под воз-
действием терипаратид костная ткань имеет
нормальное строение (без образования ре-
тикулофиброзной костной ткани и фиброза
костного мозга).

Терипаратид снижает риск развития перело-
мов независимо от возраста, исходного уров-
ня костного метаболизма или величины МПКТ
(относительное снижение риска возникнове-
ния новых переломов составляет 65%).

Показания к применению

- лечение остеопороза у женщин в постме-
нопаузальном периоде
- лечение первичного или обусловленного
гипогонадизмом остеопороза у мужчин
- лечение глюкокортикоид-индуцированного
остеопороза у женщин и мужчин

Способ применения и дозы

Рекомендованная доза Форстео® составляет
20 мкг, вводится 1 раз в день подкожно в об-
ласть бедра или живота.

Максимальная продолжительность лечения
Форстео® составляет 24 месяца. 24-месячный
курс лечения препаратом не должен повто-
ряться в течение всей жизни пациента.

Рекомендуется дополнительное назначение
кальция и витамина D, если они недостаточно
поступают с пищей.

В случае перерыва в лечении препаратом

Форстео®, пациенты могут продолжать лече-
ние другими препаратами.

Пациент должен быть обучен технике введе-
ния препарата (см. «Руководство по исполь-
зованию шприц-ручки»).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Применение Форстео® у пациентов с тяжелой
степенью почечной недостаточности не ре-
комендуется. У пациентов, с умеренным на-
рушением функции почек, Форстео® следует
применять с осторожностью. При легкой сте-
пени почечной недостаточности соблюдения
особых мер предосторожности не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет данных по применению Форстео® у паци-
ентов с нарушением функции печени. Необ-
ходимо соблюдать осторожность при назна-
чении препарата пациентам с нарушением
функции печени.

Детский и подростковый возраст до 18 лет

Безопасность и эффективность применения
Форстео® у лиц моложе 18 лет не установле-
на. Форстео® не должен применяться у детей
или подростков до 18 лет.

Пожилой возраст

Не требуется коррекции дозы Форстео® у па-
циентов пожилого возраста.

Инструкция по использованию шприц- ручки

Форстео® представляет собой раствор в
шприц-ручке, предназначенной для ин-
дивидуального использования. Для каж-
дой инъекции требуется новая стерильная
игла. Каждая упаковка Форстео® содер-
жит Руководство для пациентов, подро-
бно описывающее правила обращения со
шприц-ручкой. Иглы для инъекций не входят
в комплект. Шприц-ручка может использо-
ваться с иглами для инсулиновых шприц-
ручек (Becton Dickinson). Препарат должен
вводиться сразу после того, как шприц-
ручка вынута из холодильника. После каж-
дой инъекции шприц-ручка должна быть по-
мещена в холодильник.

Форстео® не подлежит использованию, если
раствор в шприц-ручке мутный, окрашен или
содержит инородные частицы.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к терипа-
ратиду или вспомогательным веществам пре-
парата
- предшествующая гиперкальциемия
- тяжелая почечная недостаточность
- метаболические заболевания костей, за
исключением первичного остеопороза
(включая гиперпаратиреоз и болезнь Пе-
джета)
- повышение активности щелочной
фосфатазы неясного генеза
- предшествующая лучевая терапия костей
скелета
- метастазы в кости или опухоли костей в
анамнезе
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Побочные действия

Побочные реакции, встречавшиеся чаще,
чем в единичных случаях, перечислены в со-
ответствии со следующей градацией: очень
часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$), иногда
($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), крайне

редко (<0,01%).

Наиболее часто при приеме Форстео® сообщалось о возникновении таких побочных реакций, как тошнота, боли в конечностях, головная боль и головокружение.

Очень часто

- боли в конечностях

Часто

- анемия

- гиперхолестеринемия

- депрессия

- головная боль, головокружение, ишиас, обморок

- вертиго

- сильное сердцебиение

- снижение артериального давления

- одышка

- тошнота, рвота, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

- повышенное потоотделение

- мышечные судороги

- слабость, боль в грудной клетке, астения, слабые и транзиторные явления в месте инъекции (в т.ч. боль, отек, эритема, локализованный кровоподтек, зуд и незначительное кровотечение в месте инъекции)

Иногда

- тахикардия

- эмфизема

- геморрой

- миалгия, артралгия, судороги/боль в спине (сообщалось о тяжелых случаях возникновения спазма мышц спины или боли в спине в течение нескольких минут после инъекции)

- недержание мочи, полиурия, болезненные позывы к мочеиспусканию, нефролитиаз

- эритема в месте инъекции, реакция в месте инъекции

- гиперкальциемия более 2,76 ммоль/л

- гиперурикемия

- увеличение веса, сердечный шум, увеличение щелочной фосфатазы

Редко

- гиперкальциемия выше 3,25 ммоль/л

- почечная недостаточность/нарушение функции почек

- возможно возникновение аллергических реакций вскоре после инъекции, включая острую одышку, отек ротовой полости/лица, генерализованная крапивница, боль в грудной клетке, анафилаксия.

В клинических исследованиях следующие реакции были зарегистрированы с частотой $\geq 1\%$ превышающей частоту аналогичных реакций в группе плацебо: головокружение, тошнота, боли в конечности, головокружение, депрессия, одышка.

Форстео® увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. В клинических исследованиях у 2,8% пациентов, использовавших Форстео®, отмечалась концентрация мочевой кислоты в сыворотке выше верхней границы нормы, по сравнению с 0,7% пациентов в группе плацебо. Тем не менее, гиперурикемия не приводит к увеличению развития подагры, артралгии или мочекаменной болезни. В клиническом исследовании у 2,8% женщин, получавших Форстео®, были обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с терипаратидом. Как правило, антитела были впервые выявлены после 12 месяцев лечения и их количество снижалось после отмены терапии. Не было никаких доказательств развития реакции гиперчувствительности, аллергических реакций, воздействия на уровень кальция в сыворотке крови или на минеральную плотность костной ткани.

Лекарственные взаимодействия

Однократное введение Форстео® не оказывает влияния на фармакодинамику дигоксина. Ги-

перкальциемия является предрасполагающим фактором к развитию интоксикации препаратами дигиталиса, поэтому Форстео® должен с осторожностью применяться у пациентов, принимающих препараты дигиталиса.

Клинически значимых взаимодействий с гидрoхлoртиазидом, фуросемидом, атенололом, а также с препаратами с замедленным высвобождением дилтиаземом, нифедипином, фелодипином, нисолдипином не отмечалось.

Совместное назначение Форстео® с ралоксифеном или гормонозамещающей терапией не изменяет влияния препарата на уровень кальция в сыворотке крови и моче, а также на клинические побочные реакции.

Особые указания

Уровень кальция в сыворотке и моче

У пациентов с нормальным уровнем кальция в крови отмечалось небольшое кратковременное увеличение концентрации кальция после инъекции терипаратида. Концентрации кальция в сыворотке достигают максимального значения в промежутке от 4 до 6 часов и возвращаются к исходному уровню в период от 16 до 24 часов после каждой дозы терипаратида. Поэтому, забор крови для определения содержания кальция в крови следует производить не ранее, чем через 16 часов после последнего введения Форстео®. Перед началом лечения с применением Форстео® следует исключить гиперкальциемию, однако, регулярное наблюдение за концентрацией кальция в сыворотке крови не требуется. Применение Форстео® может привести к незначительному увеличению экскреции кальция с мочой, но частота возникновения гиперкальциурии не отличается от таковой у пациентов, получавших в клинических исследованиях плацебо.

Мочекаменная болезнь

Действие Форстео® у пациентов с активным течением мочекаменной болезни не изучалось. У пациентов с мочекаменной болезнью (острое течение или недавнее обострение) Форстео® следует применять с осторожностью из-за риска обострения данного заболевания.

Ортостатическая гипотензия

При приеме препарата Форстео® могут наблюдаться редкие эпизоды кратковременной ортостатической гипотензии, которые обычно возникают в течение 4 часов после введения препарата и проходят самостоятельно в течение от нескольких минут до нескольких часов. Кратковременная ортостатическая гипотензия, возникшая при введении нескольких первых доз, ослаблялась при укладывании пациента в положении лежа на спине и не являлась противопоказанием к дальнейшему лечению.

Нарушение функции почек

Необходимо соблюдать осторожность при назначении Форстео® пациентам с умеренной почечной недостаточностью.

Продолжительность терапии

Ввиду недостатка клинических данных при длительном лечении препаратом, рекомендуемые сроки лечения Форстео® не должны превышать 24 месяцев.

Беременность и лактация

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время применения Форстео®. При наступлении беременности терапия Форстео® должна быть прекращена. Применение препарата во время беременности и в период кормления грудью запрещено.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Форстео® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. У некоторых пациентов отмечалась транзиторная ортостатическая гипотензия или головокружение. Этим пациентам необходимо воздержаться от управления транспортным средством или потенциально опасными механизмами до уменьшения интенсивности симптомов.

Передозировка

Форстео® назначался в однократных дозировках до 100 мкг и в повторных дозах до 60 мкг/день на протяжении 6 недель.

Признаки и симптомы: передозировка может проявляться продолжительной гиперкальциемией и развитием ортостатического коллапса. Также возможны тошнота, рвота, головокружение и головная боль.

Лечение: Специального антидота не существует. При подозрении на передозировку рекомендуется временная отмена препарата Форстео®, контроль содержания сывороточного кальция и проведение симптоматической терапии.

Форма выпуска и упаковка

По 2,4 мл препарата помещают в картриджи прозрачного бесцветного стекла. Картридж укупоривают с одной стороны пробкой и обжимают алюминиевым колпачком, с другой стороны плунжером и встраивают в шприц-ручку. По одной шприц-ручке помещают в контурную ячейковую упаковку.

На шприц-ручку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре 2–8°C. Не замораживать!

Находящийся в употреблении препарат следует хранить при температуре 2–8°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года. Находящийся в употреблении препарат следует хранить не более 28 дней.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

Лилли Франс С.А.С., Франция

Наименование и страна организации-упаковщика

Лилли Франс С.А.С., Франция

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Элай Лилли Восток С.А., Швейцария

Адрес организации, принимающей претензии потребителей по качеству продукции (товара) на территории стран Центральной Азии и Монголии

Представительство компании

«Элай Лилли Восток С.А.»

Республика Казахстан, 050059, г. Алматы, ул. Иванилова 21.

тел: 8(727) 2 447-447

факс: 8(727) 2 442-851

Lilly_Safety_CARAGA@lilly.com

Синдром диабетической стопы: современные подходы к диагностике

Плеханов А.Н.¹, Маркевич П.С.²

¹ Бурятский филиал ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» Сибирского отделения РАМН, г. Улан-Удэ

² ФГКУ «321 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, г. Улан-Удэ

Обобщены данные литературы по диагностике синдрома диабетической стопы. Отмечено, что основными методами диагностики являются клиническое обследование пациента, а также специальные методы исследования сосудистой системы, включая как инвазивные, так и неинвазивные методики. Наиболее значимыми для диагностики являются ультразвуковая доплерография, рентгеноконтрастная ангиография, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей. Особое внимание уделяется инструментальной диагностике диабетической невропатии. Золотым стандартом оценки функции периферической нервной системы является электронейромиография. Рассмотрены также основные методы исследования таких осложнений диабетической стопы, как диабетическая остеоартропатия и трофические язвы.

Проблема, касающаяся сахарного диабета (СД), рассматривается уже не один десяток лет. В последние годы большое внимание уделяется СД как социальной, экономической проблеме, приводящей к ранней инвалидизации людей трудоспособного возраста и сопровождающейся развитием сосудистых осложнений [1, 2]. Синдром диабетической стопы (СДС) в настоящее время рассматривают как наиболее тяжелое из всех поздних осложнений СД. Диабетическая язва стопы, гангрена и ампутация наносят величайший ущерб здоровью, ухудшают качество жизни больных и сопровождаются значительными экономическими затратами [3, 4].

Под СДС понимается «инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей разной степени тяжести» [5].

Сбор анамнеза и физикальный осмотр

Для определения клинической формы СДС и тактики ведения пациента необходимы [1]: тщательный сбор анамнеза; осмотр ног; оценка неврологического статуса; оценка состояния артериального кровотока; рентгенография стоп; бактериологическое исследование отделяемого из раны.

При сборе анамнеза следует обращать внимание на тип СД, длительность заболевания, наличие в анамнезе трофических язв, ампутаций, проводимое ранее лечение. Все это имеет важное прогностическое значение в развитии новых поражений стопы. При наличии у пациента боли следует уточнять время ее появления (чаще в покое или при ходьбе), характер, способы купирования, расстояние безболевого ходьбы [6, 7]. Так, для невропатической формы СДС характерна ноющая жгучая боль, преимущественно в ночное время. Пациент отмечает онемение, парестезии, судороги в

икроножных мышцах, уменьшающиеся или полностью исчезающие при ходьбе. При ишемической форме боль, как правило, развивается во время физической нагрузки, однако при III и IV стадиях недостаточности артериального кровообращения болевой синдром присутствует и в покое, уменьшаясь при свешивании ног с постели [8].

Основным методом выявления поражений стоп, доступным каждому врачу, является осмотр ног, который рекомендуется проводить при каждом посещении. Необходимо обязательно осматривать обе ноги, а не только «больную». Особое внимание следует уделять цвету кожи, состоянию ногтей, наличию деформаций (плоскостопия, предшествующих ампутаций, стопы Шарко, вальгусной деформации стопы – hallux valgus, клювовидной, молоткообразной деформации пальцев), отека, гиперкератоза и трещин. Для оценки состояния кровотока следует провести пальпацию периферических артерий – тыльной артерии



стопы, задней большеберцовой артерии, подколенной артерии. Следует помнить, что в подавляющем большинстве случаев образование язвенных дефектов происходит под воздействием внешних травмирующих факторов. Необходимо осмотреть обувь пациента, оценить соответствие ее полноты и размера стопе больного [9, 10]. При наличии грубых деформаций, язв и ампутаций в анамнезе показано обязательное постоянное ношение индивидуальной ортопедической обуви.

Методы диагностики диабетической ангиопатии

Допплерография и сегментарная доплероманометрия. Эти методы позволяют определить степень ишемического поражения, уровень и протяженность окклюзии, а также оценить состояние коллатерального сосудистого русла [11]. Фиксируемый доплеровский сигнал используется для измерения сегментарного систолического артериального давления (САД) и анализа записанной на ленте доплеровской кривой. Большой объективизации измерения способствует вычисление индексов, т.е. относительных показателей. Наиболее часто используется лодыжечно-плечевой индекс (лодыжечный индекс давления) – ЛПИ, рассчитываемый как отношение САД в передней или задней большеберцовой артерии к показателю в плечевой артерии. В норме ЛПИ составляет от 1,0 до 1,5. Снижение этого показателя менее 1,0 указывает на поражение артерии проксимальнее или в месте измерения, повышение индекса до 1,3 свидетельствует о наличии невропатии [12, 13]. Более высокие цифры систолического артериального давления и ЛПИ на голени и стопе при СД связаны с уменьшением эластичности берцовых артерий и артерий стоп (за счет склероза Менкеберга), которые противодействуют компрессии сосудов манжетой. В связи с этим измерение ЛПИ у больных СД является менее информативным тестом для оценки степени ишемии конечности, чем в общей популяции. Полученные результаты не всегда отражают клини-

ческую картину заболевания. Иногда значения ЛПИ у больных СД не отличаются от нормальных даже при III–IV степени ишемии конечности. В этой ситуации информативным оказывается измерение пальцевого САД. Средняя оболочка пальцевых артерий обычно остается интактной, что позволяет получить достоверные результаты исследования. В норме пальцевое САД несколько ниже, чем САД в плечевой артерии, и составляет 60% или более от ожидаемого САД в артериях голени, однако не у всех больных СД возможно произвести измерение пальцевого САД из-за трофических изменений дистального отдела стопы [14].

Стандартный тредмил-тест (нагрузочный тест). Исследование проводится в течение не более 5 мин. или до появления дискомфорта в области сердца, появления одышки или сильной боли в ногах. Манжету тонометра для определения САД в артериях голени, наложенную перед обследованием, оставляют в течение всего исследования. Сразу же после окончания стресс-теста, через 2,5 и 5 мин. измеряют САД в артериях голени [15].

Ультразвуковое дуплексное сканирование. Преимуществом метода является возможность неинвазивного получения изображения сосуда в реальном масштабе времени с регистрацией доплеровской кривой в выбранном участке сосуда в любой плоскости. Метод позволяет определить диаметр сосуда и толщину его стенок, визуализировать дополнительные эхообразования в просвете, оценить гемодинамические показатели – линейную и объемную скорость кровотока, индексы сопротивления [16].

Дуплексное сканирование сочетает 2 режима: двухмерную серию эхографию (В-режим) и один из доплеровских режимов. Исследование артерий нижних конечностей проводится линейным датчиком, работающим в частотном диапазоне от 5 до 10 (15) МГц. Повышение частоты целесообразно для исследования сосудов дистальных отделов (стопы) [17]. Атеросклеротический процесс сопровождается

структурными и функциональными изменениями тканей сердца и периферической сосудистой системы. Маркером ранней диагностики доклинической стадии атеросклеротического процесса является толщина комплекса интима-медиа сонных артерий. Другим показателем, определяемым при помощи ультразвукового дуплексного сканирования и отражающим ранние стадии атеросклеротического процесса, является модуль Юнга, который позволяет оценить эластико-тонические свойства артериальной стенки [18, 19].

Методы стимуляции мускариновых рецепторов эндотелия. К их числу относятся: химическая стимуляция мускариновых рецепторов эндотелия ацетилхолином, который вводят в артерию, что вызывает эндотелий-независимую вазодилатацию, измеряемую с помощью веноокклюзионной плетизмографии [20]; механическая стимуляция эндотелия повышенным кровотоком, которую оценивают по изменению диаметра артерии (чаще плечевой артерии) с помощью ультразвука высокого разрешения.

Транскутанная оксиметрия. Транскутанное измерение напряжения кислорода позволяет оценить функциональное состояние сосудистой системы, т.е. наличие адекватного коллатерального кровотока, определить степень ишемии тканей, сделать правильный выбор между консервативным и оперативным лечением. Определение транскутанного напряжения кислорода позволяет оценить тяжесть нарушения кровотока; уровень ниже 20 мм рт.ст. характерен для критической ишемии.

Необходимо особо отметить, что клинически значимым, требующим активной тактики ведения является сужение просвета артерии более чем на 60%. По данным Международной рабочей группы по диабетической стопе, среди всех пациентов с СД частота клинически значимого атеросклероза составляет 10–20%. Зная степень насыщения кислородом, можно прогнозировать возможность заживления язвенного дефекта [14]. Точность результатов теста зависит от комплекса систем-

ных (фракционная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, состояние легочной системы, уровень гемоглобина в крови и сердечный выброс) и местных (толщина кожи, архитектура капиллярного русла и наличие или отсутствие воспаления и отека) факторов.

Рентгеноконтрастное ангиографическое исследование. Метод позволяет точно определить локализацию, протяженность, степень и характер стеноза, множественность окклюзионных поражений магистральных артерий нижних конечностей, оценить состояние коллатерального русла, прогнозировать характер и объем реконструктивной операции, а также осуществлять контроль эффективности лечения и хирургического вмешательства. Также в последнее время получает распространение магнитно-резонансная ангиография, которая обладает высокой разрешающей способностью [17, 19, 21].

Широко использовавшийся ранее метод реовазографии в настоящее время признан малоинформативным, и проведение этого исследования у больных СД нецелесообразно.

Измерение лодыжечно-плечевого индекса. ЛПИ определяют, как отношение САД в артериях голени к САД в плечевой артерии [22]. Значения ЛПИ в норме колеблются от 0,9 до 1,1. Значения ЛПИ менее 0,6 свидетельствуют о критической ишемии конечности. Следует помнить, что в связи с наличием у многих больных артериосклероза Менкеберга артерии имеют ригидную стенку, показатель АД искажается, что приводит к завышению ЛПИ и его недостоверности.

Радионуклидная диагностика. Метод позволяет оценивать состояние кровотока в сосудах крупного и среднего калибра, артериолах и капиллярах стоп, голени, а также выявлять нарушения венозного оттока [23]. Метод основан на регистрации в динамике уровня радиоактивности в сосудах стоп, голени и коленных суставов.

Чрескожная полярография. Метод позволяет исследовать микроциркуляцию и кислородный режим

тканей при облитерирующих заболеваниях сосудов, в том числе и при диабетической ангиопатии нижних конечностей, и проводить объективную оценку эффективности лечебных мероприятий. Метод является безвредным для пациента и может применяться многократно. В настоящее время используются мониторы с модифицированным электродом типа электрода Кларка со специальным нагревательным устройством для длительного определения парциального давления кислорода. Локальная реактивная гиперемия, создаваемая с помощью тепла, вызывает местное усиление кровообращения и диффузию газов через мембрану электрода. Дальнейший процесс основан на явлении электрохимического восстановления свободного кислорода на платиновом катоде кожного датчика, в результате чего возникает электрический ток, регистрируемый дисплеем прибора [4, 24]. Несмотря на то, что неинвазивная оксиметрия не позволяет получить количественную оценку кровотока, доказана высокая степень корреляции значений напряжения кислорода с состоянием кровотока в коже.

Инструментальная диагностика диабетической невропатии

Для пациента с СД наиболее важным является сохранность «защитных» видов чувствительности, поэтому в комплекс обследований входят оценка трех ее основных видов – вибрационной, температурной, тактильной, а также исследование сухожильных рефлексов. Для получения интегральной оценки выраженности невропатии можно использовать шкалу невропатического дисфункционального счета (NDS) [25].

Для диабетической невропатии характерно уменьшение чувствительности в первую очередь в дистальных участках нижних конечностей. При проведении исследования специалист должен ориентироваться на возрастные нормы, поскольку порог чувствительности с возрастом снижается.

Ослабление или отсутствие ахилловых и коленных рефлексов наблюдается у 70% больных СД с диабетической невропатией [12,

26]. Ахиллов рефлекс нарушается чаще, чем коленный. Эти рефлексы имеют наибольшее прогностическое значение для развития язвенно-некротического поражения стоп, поэтому необходимо проводить количественную оценку неврологических нарушений на этом уровне.

Золотым стандартом оценки функции периферической нервной системы является электронейромиография, которая позволяет определить скорость проведения импульса по нервному волокну. Такой метод диагностики особенно важен для выявления бессимптомной невропатии [27].

Определение состояния костных структур

Рентгенография костей стоп и голени. Рентгенологические признаки при диабетической остеоартропатии (ДОАП) описаны как симптомы пяти «Д»: joint distension (растяжение сустава), dislocation (вывих), debris (отломки), disorganization (разрушение с потерей функции), increased density (увеличение плотности) [28, 29]. К сожалению, рентгенологический метод дает положительные результаты только при потере костного вещества более 20–40%, а значит, малоэффективен на ранних стадиях развития ДОАП.

Более глубоко оценить степень поражения костной ткани при СД позволяет рентгеновская морфометрия, денситометрия и фотонная абсорбциометрия. Наиболее полную информацию о состоянии костной ткани дает рентгеновская компьютерная томография и остеосцинтиграфия.

Магнитно-резонансная томография. Исследование позволяет четко дифференцировать воспалительные заболевания костной ткани (остеомиелит) и ДОАП (понижение сигнала от кости, несмотря на сохраненную пульсовую последовательность) [1, 30].

Сцинтиграфия скелета с введением технеция-99m. Сцинтиграфию костей стопы и коленных суставов осуществляли после внутривенного введения ^{99m}Tc Tc-



метилendisфосфоната с использованием разработанного нами способа диагностики воспалительных процессов костей стопы и коленных суставов [31, 32]. Критериями оценки данных остеосцинтиграфии были площадь, суммарная активность очага воспаления, а также коэффициент асимметрии активности левой и правой конечности. У больных СД с наличием ДАОП стоп и коленных суставов установлено значительное повышение средней и суммарной активности, выраженное повышение процента

асимметрии суммарной активности, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса костных структур [6, 28].

Бактериологическое исследование раневого отделяемого

Посев отделяемого из раны имеет первостепенное значение при подборе адекватной антибактериальной терапии. Известно, что назначение препарата «вслепую» эффективно только в 50% случаев. При оценке микробной контаминации крити-

ческим уровнем принято считать значение 10⁵–10⁶ микробных тел на 1 г ткани. Выявлены особенности микробного пейзажа при различных формах СДС. Так, при невропатической форме наиболее часто выделяется золотистый стафилококк, в 73% случаев нередко микробные ассоциации с *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*. В случае недостаточности артериального кровотока чаще (52%) встречается грамотрицательная флора – энтеробактерии, протей, синегнойная и кишечная палочки [6, 33]. ■

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина; 2000.
2. Хин П. Сахарный диабет: диагностика, лечение, контроль заболевания. М.: Бином; 2011.
3. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. М.: Практическая медицина; 2005.
4. Boulton A., Connor H., Cavanagh P. The foot in diabetes. 3-rd ed. 2002.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340 (5): 1111–5.
6. Береговский В.Б., Зайцев А.А., Залевская А.Г. Поражение нижних конечностей при сахарном диабете. СПб.; 2004.
7. Покровский А.В. Роль реконструктивной хирургии в лечении сосудистых больных сахарным диабетом, нерешенные проблемы. *Анналы хирургии*. 2011; 29 (2): 23–8.
8. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
9. Stamler J., Vaccaro O., Neaton D.J. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention. *Trial Diabet. Care*. 1993; 16 (4): 434–44.
10. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада X; 2000.
11. Береговский В.Б., Карпова И.А., Алексеева Е.С. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект лечения? *Сахарный диабет*. 2011; 77 (3): 49–53.
12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Amer. Coll. Cardiology*. 1994; 24 (6): 471–6.
13. Eginton M.T., Brown K.R., Seabrook G.R. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann. Vasc. Surg*. 2003; 17: 641–5.
14. Colwell J.A. Aspirin therapy in diabetes. *Diabet. Care*. 1997; 20 (2): 1772–3.
15. Hauser C.J., Klein S.R., Hehringer C.M. Superiority of transcutaneous oximetry in noninvasive vascular diagnosis in patients with diabetes. *Arch. Surg*. 2010; 119 (6): 214–26.
16. Bowker J.H. Levin and O'Neal's the diabetes foot. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.
17. Hertzner N.R., Beven E.G., Young J.R. Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann. Surg*. 1984; 199 (12): 223–33.
18. Kannel C.W. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *J.A.M.A.* 1997; 258 (9): 1183–6.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг; 2003.
20. Rajamani K., Colman P., Li L. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373 (11): 1780–8.
21. Hatsukami T.S., Primozich S.F., Zierler R.E. Color Doppler imaging of infrainguinal arterial occlusive disease. *J. Vasc. Surg*. 1992; 16 (4): 51–6.
22. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages of diabetes renal disease with emphasis on stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2011; 32 (2): 64–9.
23. Folsom A.R., Eckfeldt J.H., Weitzman S. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke*. 2004; 25 (6): 66–73.
24. Mogensen C.E. Microalbuminuria and kidney function: notes on methods interpretation and classification. *Meth. Diabet. Res*. 1986; 122 (6): 611–31.
25. Ткачева О.Н. Диабетическая автономная нейропатия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
26. Loosemore T.M., Chamers T.C., Domandy J.A. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int. Angiol*. 2004; 153 (12): 133–42.
27. Davis T., Yeap B., Davis W. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: The Freemantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2008; 51 (4): 562–6.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Клиническая медицина», №5, 2014 г., стр. 29–33.

Тиреотоксический криз. Редкие проявления и трудности своевременной диагностики



Газизова Д.О.¹, Васичкин С.В.¹, Харкенин П.О.¹,

Фомин Д.К.², Чупина Л.П.¹, Кожокару А.Б.¹, Шевченко Н.С.¹

¹ ФГБУГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

² ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, г. Москва

Тиреотоксический криз (ТК) – редко встречающееся жизнеугрожающее осложнение тиреотоксикоза. Провоцирующим фактором развития ТК могут быть бесконтрольное прекращение приема тиреостатиков, оперативное лечение как на щитовидной железе, так и на других органах, присоединение инфекции, роды, введение йодсодержащих веществ. Многообразие клинических проявлений нередко приводит к несвоевременной диагностике, а вследствие этого и высокой смертности при данном состоянии.

В статье представлены типичные и редкие проявления тиреотоксического криза, обобщены подходы к диагностике и лечению; описан клинический случай тиреотоксического криза у молодого мужчины.

Введение

Проявления тиреотоксикоза варьируют от стертой клинической картины до развития полиорганной недостаточности. Тяжесть клинических проявлений определяют возраст пациента, скорость нарастания концентрации тиреоидных гормонов, наличие сопутствующих заболеваний и провоцирующего фактора [1]. Тиреотоксический криз (ТК) развивается, когда компенсаторных резервов организма становится недостаточно для поддержания гомеостаза терморегуляторной, сердечно-сосудистой и других систем [1]. Высокая смертность при данном состоянии требует максимально ранней диагностики и незамедлительного назначения поликомпонентной терапии.

Клиническая картина и диагностические критерии ТК

Клиническая картина при ТК во многом повторяет таковую при несложном тиреотоксикозе, однако проявления носят более тяжелый характер (табл. 1).

Потливость и непереносимость высоких температур, наблюдаемые при типичном тиреотоксикозе, при ТК могут смениться лихорадкой до 40–41°C и выраженной потерей жидкости [2]. А синусовая тахикардия – предсердными нарушениями ритма сердца с различной степенью желудочковой дисфункции и развитием сердечной недостаточности [1].

В большинстве случаев в анамнезе удается выявить провоцирующий фактор развития ТК. Оперативное вмешательство на щитовидной железе более не является основной пусковой причиной данного состояния, что связано с более широким применением радиойодтерапии (РЙТ), а также внедрением обязательной подготовки пациентов с тиреотоксикозом тиреостатиками [3]. По данным многоцентрового общенационального японского исследования, лидирующий провоцирующий фактор в настоящее время – самостоятельное прекращение приема тиреостатиков [2]. Хирургическое вмешательство на других

органах при нераспознанном тиреотоксикозе по-прежнему остается одной из частых причин ТК [4].

Лабораторные параметры, определение степени повышения тиреоидных гормонов не позволяют провести дифференциальную диагностику несложного тиреотоксикоза и ТК [2]. По этой причине диагноз ТК в большей степени основывается на анализе клинической картины, что осложняет бесконечное количество «масок» тиреотоксикоза.

С целью создания унифицированных критериев диагностики ТК Н.В. Burch и L. Wartofsky в 1993 г. предложили балльную шкалу оценки клинических проявлений тиреотоксикоза (шкала BWPS, табл. 2) [1]. В ее основе три принципиальные особенности течения ТК: непрерывность развития полиорганной недостаточности; разнообразие клинических проявлений; высокий уровень смертности при несвоевременно установленном диагнозе.

T. Akamizu и соавт. на основании данных 356 пациентов, включенных

Таблица 1. Сравнительные проявления тиреотоксикоза и ТК

	Тиреотоксикоз	ТК
Терморегуляция	Непереносимость высоких температур	Гипертермия
Потливость	Значительная потеря жидкости	
Нервная система	Двигательное возбуждение Нервозность	Спутанность сознания Судороги Кома
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия (90–120 уд./мин.)	Тахикардия (>130 уд./мин.) Нарушение ритма Сердечная недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Диарея	Тошнота Рвота Диарея
Печеночные проявления	Незначительное повышение активности трансаминаз	Желтуха Печеночная недостаточность
Психические проявления	Эмоциональная неустойчивость Возбуждение	Психоз

Таблица 2. Балльная шкала диагностики ТК по Бурху-Вартофскому

Нарушение терморегуляции		Сердечно-сосудистые проявления	
Температура тела, °С	Баллы	Тахикардия, уд./мин.	Баллы
37,2–37,7	5	99–109	5
37,8–38,2	10	110–119	10
38,3–38,8	15	120–129	15
38,9–39,4	20	130–139	20
39,5–39,9	25	>140	25
>40,0	30	Фибрилляция предсердий	10
Сердечная недостаточность		Неврологические проявления	
Степень тяжести	Баллы	Степень тяжести	Баллы
Легкая, отеки ног	5	Легкая, возбуждение	10
Умеренная, хрипы в нижних отделах легких	10	Умеренная делирий, психоз, ступор	20
Тяжелая, отек легких	15	Тяжелая, судороги, кома	30
Гастроинтестинальные, печеночные проявления		Провоцирующий фактор	
Степень тяжести	Баллы		Баллы
Умеренная, диарея, тошнота, рвота, боль в животе	10	«+»	10
Тяжелая, желтуха	20	«-»	0

Примечание: <25 баллов – ТК маловероятен; 25–44 балла – высокая вероятность развития ТК; >44 баллов – ТК.

Таблица 3. Система диагностики ТК Японской тиреологической ассоциации, 2012 (адаптировано по [2])

	Лабораторно подтвержденный тиреотоксикоз	Проявления поражения ЦНС: возбуждение, делирий, психоз, заторможенность, судороги, кома ≤14 баллов по шкале комы Глазго	Другие проявления (количество признаков): лихорадка >38°C, тахикардия >130 уд./мин., застойная сердечная недостаточность*, тошнота, рвота, диарея, общий билирубин >3 мг/дл
ТК	+	+	1
	+	-	3
Высокая вероятность ТК	+	-	2
	-	другие сочетания	

Примечание: * IV класс классификации NYHA либо ≥III класс классификации KILLIP

в вышеупомянутое японское исследование, предложили собственную систему оценки наличия ТК [2] (табл. 3).

По сравнению с BWPS в нее был включен дополнительный признак – повышение уровня билирубина крови более 3 мг/дл (51 мкмоль/л). Данная шкала была одобрена Японской тиреоидологической ассоциацией (Japanese Thyroid Association, JTA). При сравнительной оценке двух вышеупомянутых алгоритмов был сделан вывод, что при использовании шкалы BWPS большее число пациентов получит своевременную поликомпонентную терапию [2]. Например, пациент с тахикардией 120 уд./мин. и температурой 37,8°C будет отнесен к группе высокого риска развития ТК по шкале BWPS, в то время как по японской шкале – не встретит данного критерия. Данная закономерность не абсолютна. Так, используя алгоритм JTA, пациент с гиперкинезом и температурой 38°C будет соответствовать критерию ТК, тогда как по шкале BWPS это будет соответствовать 20 баллам, делая ТК маловероятным.

Приведенные примеры подчеркивают важность клинического мышления, принятия индивидуальных решений в каждой отдельной ситуации.

Описаны случаи развития ТК при так называемом апатичном тиреотоксикозе, основными проявлениями которого являются апатия и депрессия [5, 6]. Данное состояние встречается во всех возрастных группах и нередко диагностируется как психическое нарушение [5, 6]. Другими редкими манифестными проявлениями ТК могут быть психоз, кома [7], эпилептический статус [8], острое нарушение мозгового кровообращения [9], гиперкальциемия [10], тонкокишечная непроходимость [11], острая почечная недостаточность в результате рабдомиолиза [12].

Патофизиология

Точный механизм развития ТК остается до конца невыясненным. Этому способствуют редкая встречаемость данного состояния, не-

обходимость безотлагательного начала медикаментозного лечения. Понимание патофизиологии ТК в основном базируется на анализе провоцирующих факторов. Последние можно разделить на две категории:

- приводящие к быстрому возрастанию концентрации тиреоидных гормонов;
- снижающие компенсаторные резервы организма.

При резком возрастании концентрации тиреоидных гормонов временный недостаток транспортных белков плазмы (тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), транстиретина, альбумина) приводит к повышению концентрации свободных форм тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Последние свободно поступают внутрь клетки.

Вышеописанная теория подтверждена клинически. Н.В. Burch и L. Wartofsky [1] сообщают о более высокой концентрации именно свободных фракций тиреоидных гормонов при ТК по сравнению с неосложненным тиреотоксикозом. Содержание общих фракций в обеих группах не отличалось. Другим подтверждением служит достаточно высокая эффективность плазмафереза при жизнеугрожающем ТК [13].

При наличии острых/подострых сопутствующих заболеваний обсуждаются дополнительные патофизиологические механизмы развития ТК. Разобщение окислительного фосфорилирования приводит к повышению липолиза, увеличению потребления кислорода, повышает теплопродукцию [14]. Последняя является одной из причин гипертермии при тиреотоксикозе.

Снижение печеночного и почечного клиренса тиреоидных гормонов при системных заболеваниях [15], а также повышенное образование метаболически активной 3,5,3'-трийодотироуксусной кислоты (TRIAС) также являются возможными механизмами развития ТК [1]. Помимо этого, обсуждается наличие повышенной чувствительности тканей, клеточных рецепторов к тиреоидным гормо-

нам при системных заболеваниях. Однако подтверждения этому пока не получено.

Лечение

Все пациенты с ТК требуют наблюдения в условиях реанимационного отделения, должно проводиться мониторингирование всех жизненно важных функций, постоянная титрация проводимой терапии.

Начинать лечение следует медленно, не дожидаясь результатов гормонального анализа крови. Только своевременная активная терапия может сохранить жизнь больному.

Лечение ТК должно быть многокомпонентным. Условно по направленности действия его можно разделить следующим образом:

- снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов;
- ослабление периферического действия тиреоидных гормонов;
- поддержание жизненно важных функций;
- терапия, направленная на провоцирующий фактор;
- радикальное лечение тиреотоксикоза.

Блокада синтеза тиреоидных гормонов достигается назначением тиреостатиков, пропилтиоурацила (ПТУ) либо метимазола, ее необходимо достичь как можно раньше в ходе лечения ТК. Механизм действия антитиреоидных препаратов основан на ингибировании органификации йода и конденсации йодтирозильных остатков, благодаря чему прекращается синтез новых гормонов [16]. Блокада органификации йода достигается в течение часа после назначения любого из доступных тиреостатиков. ПТУ также изменяет и периферическую конверсию T_4 в сторону преимущественного образования биологически неактивного реверсивного T_3 . Благодаря этому свойству наличие ТК является одним из немногих показаний к предпочтительному назначению ПТУ по сравнению с метимазолом [17].

Доступных форм тиреостатиков для парентерального введения не существует, поэтому у пациентов

с нарушением сознания, а также в других особых клинических случаях препараты вводятся через назогастральный зонд. Описаны протоколы приготовления форм для внутривенного, ректального и даже трансдермального введения в условиях медицинского учреждения [18, 19].

ПТУ назначается в начальной дозе 600–1000 мг однократно, затем в дозе 1200–1500 мг в сутки из расчета 200–250 мг каждые 4 ч. Метимазол – 120 мг в сутки, разделенный на 6 приемов по 20 мг. Наличие в анамнезе минимальных побочных явлений на прием тиреостатиков, таких как крапивница либо сыпь, не является противопоказанием к назначению этих препаратов при ТК. При тяжелых побочных явлениях: развитии агранулоцитоза, нарушении функции печени – необходимо выбрать альтернативную терапию.

Тиреостатики оказывают минимальный эффект на высвобождение уже синтезированных тиреоидных гормонов. По этой причине обязательным компонентом терапии является назначение неорганического йода. Помимо блокирования высвобождения T_3 и T_4 йод обладает временным ингибирующим эффектом на синтез тиреоидных гормонов за счет эффекта Вольфа-Чайкова. Рекомендуемые дозы раствора Люголя (8 мг/капля [0,05 мл]) составляют 8 капель каждые 6 ч., либо насыщенный раствор KI (~35–50 мг/капля) 5 капель каждые 6 ч. [1]. Ввиду отсутствия стерильных форм препаратов йода ранее применявшееся медленное внутривенное введение йодида натрия (NaI) в настоящее время недоступно. Описаны как ректальный, так и сублингвальный способы введения данных препаратов [11, 20].

Важно помнить, что йодсодержащие препараты необходимо назначать не ранее чем через час после начала приема тиреостатиков, после достижения блокады синтеза тиреоидных гормонов. Иначе это может привести к увеличению депо тиреоидных гормонов и ухудшению течения тиреотоксикоза. Описаны случаи повреждения слизистой пи-

щевода и желудка под действием раствора Люголя [21].

Лития карбонат (седалит) – альтернативное средство для ингибирования выброса тиреоидных гормонов при аллергии на йод, развитии ТК после введения йодсодержащих препаратов. Применение препаратов лития необходимо проводить под контролем токсичности [22].

При ухудшении состояния несмотря на проводимую терапию одним из возможных вариантов лечения является тиреоидэктомия. В обзоре, включавшем 39 случаев ТК, описанных в литературе, и 10 собственных наблюдений, G.H. Sholtz и соавт. [23] сообщают о 10,2% уровне ранней и поздней послеоперационной смертности после экстренной тиреоидэктомии. Авторы рекомендуют проведение оперативного лечения при неэффективности медикаментозного лечения пожилым пациентам при наличии легочной, сердечной либо почечной недостаточности.

Лечение, направленное на ослабление периферического действия тиреоидных гормонов, подразумевает уменьшение адренергических проявлений тиреотоксикоза, ингибирование периферической конверсии T_4 в T_3 и процедуры, направленные на удаление тиреоидных гормонов из кровотока. Высокая эффективность β -адреноблокаторов делает их незаменимым компонентом терапии как при неосложненном тиреотоксикозе, так и при ТК. Помимо антиадренергического действия данные препараты обладают слабым ингибирующим влиянием на периферическую конверсию T_4 в T_3 [24].

Наиболее часто назначают пропранолол в дозах, значительно превышающих таковые при обычном тиреотоксикозе, – 60–80 мг каждые 4 ч. Внутривенное введение (начальная доза 0,5–1 мг) следует проводить с большой осторожностью: медленно, с мониторингом сердечной деятельности. Через несколько часов могут быть введены следующие дозы пропранолола – 2–3 мг в течение 10–15 мин. [25]. Назначаемые дозировки значитель-

но варьируют в зависимости от клиренса препарата [26]. Особенности ведения пациентов с сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца будут рассмотрены ниже.

Ряд назначаемых при ТК препаратов обладают дополнительным свойством ингибировать периферическую конверсию T_4 в T_3 . К ним относятся, как уже было упомянуто, ПТУ, пропранолол, глюкокортикостероиды и ряд рентгеноконтрастных йодсодержащих препаратов, в частности йопромид (Ультравист).

С целью снижения концентрации циркулирующих гормонов в крови применяют перитонеальный диализ и плазмаферез [13, 27]. Эти методы должны применяться при развитии тяжелых побочных реакций на тиреостатики либо при необходимости проведения экстренной тиреоидэктомии. Эффект плазмафереза сохраняется не более 48 ч., затем уровень гормонов вновь возрастает.

Дополнительно с целью снижения концентрации гормонов в системе энтерогепатической циркуляции возможно назначение холестирамина по 4 г 4 раза в сутки [28].

Меры, направленные на предотвращение системной декомпенсации, включают в себя борьбу с гипертермией, дегидратацией, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, а также относительной надпочечниковой недостаточностью.

Гипертермию купируют жаропонижающими средствами, препарат выбора – парацетамол. Введение салицилатов (салициламид, аспирин) противопоказано, поскольку последние способствуют высвобождению тиреоидных гормонов из связи с белком, увеличивая их свободную фракцию. Также применяется наружное охлаждение: обтирание спиртом, охлаждающие одеяла.

С целью предотвращения сосудистого коллапса и шока пациенты с ТК требуют обязательного возмещения потерянной жидкости (вследствие гипертермии, потоотделения, рвоты, диареи). Потребность в последней обычно составляет 3–5 л в сутки. Осторожность следует

соблюдать у пациентов с сердечной недостаточностью. Внутривенное введение 5–10% раствора декстрозы и при необходимости электролитов позволяет восстановить запасы гликогена в печени, купировать гиперкальциемию, наблюдаемую у некоторых пациентов. Обязательно должен быть восполнен недостаток витаминов, в первую очередь тиамина, повышенный клиренс которых может наблюдаться при тиреотоксикозе.

Лечение сердечно-сосудистых проявлений ТК – нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности включает в себя назначение антиаритмических препаратов, вазодилаторов и диуретиков. Несмотря на современные возможности реанимационных отделений, лечение сердечной недостаточности при ТК сопряжено со многими трудностями. Показано обязательное мониторирование центральной гемодинамики, анализ действия каждого из назначаемых препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов.

β -блокаторы остаются основным компонентом терапии, однако существует ряд исключений. Пропранолол, как и другие неселективные β -адреноблокаторы, противопоказан при отягощенном анамнезе по бронхиальной астме, обструктивной болезни легких. В этих случаях препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов, селективные β -блокаторы, резерпин. Описаны случаи остановки сердца и дыхания на фоне введения пропранолола при ТК [29], что подчеркивает необходимость наблюдения за данной группой пациентов в условиях реанимационного отделения.

В последние годы накоплено большое количество данных об эффективности как при неосложненном тиреотоксикозе, так и при ТК β_1 -селективного адреноблокатора эсмолола. Последний обладает рядом преимуществ по сравнению с пропранололом: отсутствие риска бронхоспазма, а также более короткий период полувыведения ($T_{1/2}$ – 9 мин., у пропранолола – 2,5 ч.). Это позволяет поминутно титровать препарат [30]. Нагрузочная доза

эсмолола составляет 250–500 мкг/кг, с последующей титрацией 50–100 мкг/кг/мин. в зависимости от эффекта [30].

При невозможности применения β -адреноблокаторов применяют симпатолитики, в частности резерпин (0,25–0,5 мг внутрь каждые 4 ч. либо парентерально 1 мл 0,25% раствора в/м каждые 6–8 ч.). Последний может оказывать тормозящее влияние на центральную нервную систему.

Также необходимо учитывать следующие особенности препаратов, рутинно назначаемых при сердечной недостаточности и нарушениях ритма сердца. Высокие дозы фуросемида ингибируют связывание T_4 и T_3 с ТСГ, увеличивая свободную фракцию гормонов. Блокаторы кальциевых каналов могут приводить к резкому падению периферического сосудистого сопротивления с риском развития тяжелой гипотонии [31]. Что касается дигоксина, в большинстве случаев его дозировки при ТК превосходят назначаемые у пациентов без тиреотоксикоза, предположительно за счет более быстрого клиренса препарата [31]. Однако назначение последнего требует тщательного мониторинга сывороточной концентрации препарата по мере компенсации ТК с целью предотвращения дигиталисной интоксикации.

Меры, направленные на предотвращение системной декомпенсации, включают в себя купирование относительной надпочечниковой недостаточности. Глюкокортикоиды при ТК применяли эмпирически с 1950-х гг. [1]. Позднее при исследовании уровня кортизола в крови был выявлен относительно более низкий его уровень при ТК по сравнению с другими критическими состояниями [32]. Помимо этого глюкокортикоиды обладают ингибирующим действием на периферическую конверсию T_4 в T_3 . Далее было доказано их положительное влияние на выживаемость при данном состоянии [32]. Препаратом выбора является гидрокортизон, назначаемый парентерально в нагрузочной дозе 300 мг, с последую-

щим введением 100 мг каждые 8 ч. в течение нескольких дней в зависимости от динамики состояния пациента.

Лечение, направленное на провоцирующий фактор, является обязательным компонентом терапии ТК. При предшествовавшем хирургическом лечении, родах, отмене тиреостатиков, РИТ провоцирующий фактор очевиден. В случае скрытой инфекции могут возникнуть трудности в ее диагностике, так как лихорадка и лейкоцитоз могут быть проявлениями самого ТК [33]. По этой причине всем пациентам с фебрильной лихорадкой показано проведение бактериологических посевов крови, мокроты и мочи. Профилактическое использование антибиотиков широкого спектра действия при отсутствии других признаков инфекционного процесса не рекомендуется. В случае гипогликемии, диабетического кетоацидоза, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии применяются стандартные схемы лечения данных состояний. При нарушениях сознания, невозможности сбора анамнеза показано исключение вышеперечисленных провоцирующих факторов. Однако у 25–43% пациентов последний выявить так и не удается [1, 4, 32].

Профилактика

Профилактика развития ТК подразумевает более тщательное внимание к состоянию пациента с тиреотоксикозом при присоединении сопутствующих заболеваний. При необходимости требуется проведение дополнительных обследований с целью исключения признаков системной декомпенсации. Бесспорно, что при наличии тиреотоксикоза проведение любых хирургических вмешательств должно быть отложено до достижения эутиреоза.

В случае непереносимости тиреостатиков и необходимости экстренной тиреоидэктомии показано проведение быстрой подготовки всеми доступными методами. Один из возможных алгоритмов, предложенный R.W. Langley и соавт., подразумевает подготовку в течение 5–10 дней и включает в себя

назначение пропранолола 60 мг 2 раза в день перорально, дексаметазона 2 мг 4 раза в день внутривенно, холестирамина 4 г 4 раза в день перорально, насыщенного раствора йодида калия 2 капли 3 раза в день перорально [28].

Радиойодтерапия является безопасным методом лечения, однако описаны случаи ТК после ее проведения не только при наличии тиреотоксикоза, но и у пациента с метастазами высокодифференцированного рака щитовидной железы [1]. По этой причине у пациентов с дополнительными факторами риска ТК, такими как пожилой возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии, требуется обязательная подготовка тиреостатиками перед РИТ [17, 34]. Отмена препарата возможна за 3–5 дней до процедуры радиоабляции [34]. Также целесообразно назначение β -блокаторов перед и после проведения РИТ. Следует рассматривать возможность повторного назначения тиреостатиков через 3–7 дней после РИТ с постепенным снижением дозы в течение 4–6 нед. [17].

Клинический случай

Пациент М., 26 лет был госпитализирован в одну из клинических больниц города Москвы по экстренным показаниям с входящим диагнозом: состояние после повторного генерализованного эпилептического припадка. Энцефалит? Пищевая интоксикация.

Из анамнеза: считает себя больным в течение 5 дней, когда после употребления полуфабриката из супермаркета в течение суток беспокоила диарея, отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. За медицинской помощью не обращался, принимал симптоматическую терапию. Далее на протяжении 4 дней отмечалась головная боль, заторможенность, ходил на работу, принимал анальгетики.

Ночью и утром накануне госпитализации у пациента впервые в жизни развились два эпизода генерализованных судорог, вслед за которыми в течение нескольких минут

сохранялась спутанность сознания. Осмотрен неврологом, инфекционистом, терапевтом одной из частных клиник города, рекомендована госпитализация в неврологическое отделение.

При поступлении в клинику рост 182 см, вес 96 кг, индекс массы тела 26,98 кг/м². Температура тела 36,8°C.

Кожные покровы без особенностей. Гемодинамические показатели стабильные (артериальное давление (АД) 130/78 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд./мин.). В неврологическом статусе отмечалась некоторая заторможенность, легкая дизартрия. В приемном отделении – однократная рвота. Состояние было расценено как среднетяжелое, однако пациент был госпитализирован в реанимационное отделение неврологического профиля, где ему проводилась противосудорожная, инфузионно-корригирующая, гастропротективная терапия; профилактика тромботических осложнений, комплексный гемодинамический и лабораторный мониторинг.

По результатам общеклинических обследований отмечалось незначительное повышение тощачковой глюкозы до 6,6 ммоль/л, миоглобина до 150 нг/мл (0–70), С-реактивного белка до 13,3 мг/л (0–5) и общей креатинкиназы до 237,1 ед./л (24–195). При контроле гемодинамических показателей – тахикардия до 93–101 уд./мин. При поступлении были проведены люмбальная пункция, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, электроэнцефалография, по результатам которых патологических изменений выявлено не было.

Через 2 дня пациент был переведен в неврологическое отделение, где продолжалась противосудорожная терапия, а также профилактика тромботических осложнений (клексан 0,4 мг в сутки). По результатам дополнительных инструментальных методов обследования (эхокардиография, эзофагогастроуденоскопия) патологических изменений

выявлено не было.

Также были исследованы тиреоидные гормоны, выявлен манифестный тиреотоксикоз: ТТГ 0,00 uIU/mL, св. Т₄ 3,69 ng/dL (0,7–1,48), св. Т₃ 15,73 pg/mL (1,71–3,71). По данным УЗИ щитовидной железы общий объем составил 29,3 мл; структура диффузно неоднородная, смешанной экзогенности, кровотоков усилен. Эндокринологом состояние расценено как тиреотоксикоз средней степени тяжести вследствие болезни Грейвса. Рекомендован прием среднетерапевтических дозировок тиреостатиков и β -блокаторов: тирозол 10 мг 3 таб. в сутки, анаприлин 10 мг 3–4 раза в сутки.

Необходимо отметить, что уже на момент госпитализации согласно как шкале BWSS, так и шкале Японской тиреоидологической ассоциации пациент попадал под критерий ТК и требовал неотложного начала поликомпонентной терапии, направленной на борьбу с тиреотоксикозом.

На четвертый день от момента госпитализации у пациента возникли жалобы на головную боль, тошноту, слабость, парциальный тонический припадок в левой кисти с дальнейшим развитием генерализованного судорожного припадка.

Пациент экстренно переведен в отделение нейрореанимации. При осмотре отмечалось повышение температуры тела до 38°C. Признаки поражения лобно-теменных отделов правого полушария в виде расторможенно-эйфорического поведения, моторная апраксия в левой руке, элементы геминиглекта слева. По результатам МРТ были выявлены патологические зоны в верхних отделах лобно-теменных областей, что по рекомендации специалистов МРТ требовало проведения дифференциальной диагностики острого диссеминированного энцефаломиелита, вирусного энцефалита, ишемических изменений. Помимо этого были выявлены МРТ-признаки тромбоза левого поперечного и левого сигмовидного синусов.

Через несколько часов состояние пациента резко ухудшилось. Уровень сознания – оглушение. От-

мечался выраженный гипергидроз, лихорадка до 39°C; тахикардия до 135 уд./мин., экстрасистолия по типу тригемении с тенденцией к артериальной гипертензии (АД 150–159/80–95 мм рт.ст.); дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений 23 в минуту. Диурез адекватен проводимой инфузионной терапии. На протяжении нескольких часов отмечались повторные парциальные припадки со вторичной генерализацией, не купируемые противосудорожными препаратами. В перерывах между припадками отмечались насильственные нецеленаправленные движения в конечностях по типу хорей. Проводилась инфузия увлажненного кислорода.

На тот момент было предположено наличие ТК. Скорректирована инфузионная терапия, увеличены дозы тиреостатиков (тирозол 80 мг в сутки), β-блокаторов (анаприлин 80 мг в сутки), клексана до 0,8 мг в сутки, добавлены глюкокортикоиды (дексазон 16 мг в сутки), кардиомагнил, седативная терапия (пропофол, дексдор). Помимо этого был выявлен тяжелый дефицит тиамина, что требовало дифференциальной диагностики с энцефалопатией Гайе-Вернике (острое или подострое поражение среднего мозга и гипоталамуса вследствие дефицита витамина В₁). Назначен тиамин 600 мг в сутки. Повторная серия генерализованных судорожных припадков потребовала проведения более глубокой медикаментозной седации, перевода на искусственную вентиляцию легких.

Через двое суток медикаментозная седация была успешно прекращена, пациент экстубирован. При неврологическом осмотре отмечался парез в левой руке до 2 баллов, снижение мышечного тонуса. Сохранялся субфебрилитет. При повторной МРТ – отрицательная динамика, помимо вышеописанных отмечался тромбоз поперечного дурального синуса справа и верхнего сагиттального; луковицы и проксимальной части яремной вены, осложненный двусторонним венозным инсультом лобных долей с участками геморрагического про-

питывания в правой лобной доле. По данным КТ головного мозга: зона отека в правой лобной доле с геморрагической трансформацией. Гиперденсивность синусов.

Совместно с нейрохирургом принято решение о проведении постоянной инфузии гепарина как единственного доказанного эффективного метода лечения церебрального венозного тромбоза в остром периоде. Проведение тромболитической терапии, в том числе и локально трансвенозно, могло привести к формированию и прогрессированию внутричерепной гематомы, с резко ограниченными хирургическими возможностями для ее эвакуации.

Помимо этого, по данным КТ грудной клетки была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. Начата антибиотикотерапия. Состояние пациента стабилизировалось, переведен в неврологическое отделение, где находился на протяжении 14 дней. Продолжалась терапия тирозолом, анаприлином с постепенным снижением дозы, комплексная противосудорожная терапия, вводился клексан, проводились комплексные реабилитационные мероприятия. В течение этого периода отмечался постепенный регресс неврологической симптоматики. На момент выписки последняя практически полностью отсутствовала. По данным общего анализа крови была выявлена тенденция к лейкопении до $2,7 \times 10^9/\text{л}$. Снижению количества лейкоцитов помимо тирозола могли способствовать противосудорожные препараты (кеппра, финлепсин).

Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: болезнь Грейвса (V 29,3 мл). Тиреотоксикоз тяжелого течения, с развитием тиреотоксического криза от 14.08.2014. Осложнения: ишемический инсульт вследствие тромбоза внутричерепных венозных синусов (сигмовидного и поперечного синусов слева, поперечного синуса справа, верхнего сагиттального синуса, луковицы и проксимальных отделов левой яремной вены) с формированием инфарктов в корково-субкортикальных отделах правой

лобной доли и вдоль прецентральной извилины, в области прецентральной борозды слева, с геморрагической трансформацией в правой лобной области. Симптоматическая парциальная эпилепсия. Выраженный левосторонний гемипарез.

Были даны рекомендации продолжить тиреостатическую, противосудорожную, антикоагулянтную терапию, а также прием β-блокаторов под контролем пульса. Был проведен полный спектр обследований с целью исключения наследственных тромбофилий (антитромбин, протеин С, протеин S, V фактор Лейдена, исключена мутация протромбина G20210A, наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину, к β-2-гликопротеину-1).

Далее пациент был направлен на терапию радиоактивным йодом. Последняя была проведена двухэтапно (270 МБк и 900 МБк I¹³¹) с целью уменьшения степени возрастания уровня тиреоидных гормонов; достигнуто состояние гипотиреоза. Пациент перенес лечение удовлетворительно, в настоящее время ведет активный образ жизни, продолжает трудовую деятельность.

Заключение

Приведенный клинический случай подчеркивает многообразие проявлений ТК, необходимость осведомленности специалистов различного профиля, и в первую очередь эндокринологов, о вариантах течения данного состояния. Тиреотоксический криз является жизнеугрожающим, к счастью, редко встречающимся состоянием. Но помнить о нем необходимо каждый раз, когда к вам на прием приходит пациент с тиреотоксикозом, более комплексно подходить к оценке его состояния, не ограничиваясь контролем ЧСС, оценкой общего и биохимического анализов крови.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие скрытого или явного конфликта интересов в отношении данной статьи. ■

Список литературы

1. Burch H.B., Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 1993; 22: 263–277.
2. Akamizu T., Satoh T., Isozaki O., et al. Diagnostic Criteria, Clinical Features, and Incidence of Thyroid Storm Based on Nationwide Surveys. *Thyroid.* 2012; 22 (7): 661–679. doi: 10.1089/thy.2011.0334.
3. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. A 2011 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (12): 4549–4558. doi: 10.1210/jc.2012-2802.
4. Nelson N.C., Becker W.F. Thyroid Crisis. *Ann Surg.* 1969; 170 (2): 263–273. doi: 10.1097/00000658-196908000-00016.
5. Grossman A., Waldstein S.S. Apathetic thyroid storm in a 10-year-old child. *Pediatrics.* 1961; 28: 447–451.
6. Lahey F.H. Apathetic Thyroidism. *Ann Surg.* 1931; 93 (5): 1026–1030. doi: 10.1097/00000658-193105000-00008.
7. Howton J.C. Thyroid storm presenting as coma. *Ann Emerg Med.* 1988; 17 (4): 343–345. doi: 10.1016/s0196-0644(88)80777-7.
8. Safe A.F., Griffiths K.D., Maxwell R.T. Thyrotoxic crisis presenting as status epilepticus. *Postgrad Med J.* 1990; 66 (772): 150–152. doi: 10.1136/pgmj.66.772.150.
9. Jarrett D.R., Hansell D.M., Zeegen R. Thyroid crisis complicated by cerebral infarction. *Br J Clin Pract.* 1987; 41: 671–673.
10. Parker K.I., Loftley A., Charles C., Hermayer K. A case of apathetic thyroid storm with resultant hyperthyroidism-induced hypercalcemia. *Am J Med Sci.* 2013; 346 (4): 338–340. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31828ffcbc.
11. Cansler C.L., Latham J.A., Brown P.M., et al. Duodenal Obstruction in Thyroid Storm. *South Med J.* 1997; 90 (11): 1143–1146. doi: 10.1097/00007611-199711000-00018.
12. Bennett W.R., Huston D.P. Rhabdomyolysis in thyroid storm. *Am J Med.* 1984; 77 (4): 733–735. doi: 10.1016/0002-9343(84)90375-9.
13. Ashkar F.S. Thyroid Storm Treatment With Blood Exchange and Plasmapheresis. *JAMA.* 1970; 214 (7): 1275. doi: 10.1001/jama.1970.03180070041007.
14. Mackin J.F., Canary J.J., Pittman C.S. Thyroid Storm and Its Management. *N Engl J Med.* 1974; 291 (26): 1396–1398. doi: 10.1056/nejm197412262912607.
15. Wartofsky L., Burman K.D. Alterations in Thyroid Function in Patients with Systemic Illness: The «Euthyroid Sick Syndrome»*. *Endocr Rev.* 1982; 3 (2): 164–217. doi: 10.1210/edrv-3-2-164.
16. Ghobrial M.W., Ruby E.B. Coma and Thyroid Storm in Apathetic Thyrotoxicosis. *South Med J.* 2002; 95 (5): 552–554. doi: 10.1097/00007611-200295050-00020.
17. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011; 21 (6): 593–646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
18. Hodak S.P., Huang C., Clarke D., et al. Intravenous Methimazole in the Treatment of Refractory Hyperthyroidism. *Thyroid.* 2006; 16 (7): 691–695. doi: 10.1089/thy.2006.16.691.
19. Nabil N., Miner D.J., Amatrudaf J.M. Methimazole: An Alternative Route of Administration*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54 (1): 180–181. doi: 10.1210/jcem-54-1-180.
20. Alfadhli E., Gianoukakis A.G. Management of Severe Thyrotoxicosis When the Gastrointestinal Tract Is Compromised. *Thyroid.* 2011; 21 (3): 215–220. doi: 10.1089/thy.2010.0159.
21. Myung Park J., Seok Lee I., Young Kang J., et al. Acute esophageal and gastric injury: Complication of Lugol's solution. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42 (1): 135–137. doi: 10.1080/00365520600825141.
22. Nayak B., Burman K. Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006; 35 (4): 663–686. doi: 10.1016/j.ecl.2006.09.008.
23. Scholz G.H., Hagemann E., Arkenau C., et al. Is There a Place for Thyroidectomy in Older Patients with Thyrotoxic Storm and Cardiorespiratory Failure? *Thyroid.* 2003; 13 (10): 933–940. doi: 10.1089/105072503322511337.
24. Mintz G.U.Y., Pizzarello R.O.Y., Klein I. Enhanced Left Ventricular Diastolic Function in Hyperthyroidism: Noninvasive Assessment and Response to Treatment*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73 (1): 146–150. doi: 10.1210/jcem-73-1-146.
25. Das G. Treatment of Thyrotoxic Storm with Intravenous Administration of Propranolol. *Ann Intern Med.* 1969; 70 (5): 985. doi: 10.7326/0003-4819-70-5-985.
26. Shenfield G.M. Influence of Thyroid Dysfunction on Drug Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1981; 6 (4): 275–297. doi: 10.2165/00003088-198106040-00003.
27. Jha S., Waghdhare S., Reddi R., Bhattacharya P. Thyroid Storm Due to Inappropriate Administration of a Compounded Thyroid Hormone Preparation Successfully Treated with Plasmapheresis. *Thyroid.* 2012; 22 (12): 1283–1286. doi: 10.1089/thy.2011.0353.
28. Langley R.W., Burch H.B. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32 (2): 519–534. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00010-0.
29. Dalan R., Leow M.K. Cardiovascular collapse associated with beta blockade in thyroid storm. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007; 115 (6): 392–396. doi: 10.1055/s-2007-971065.
30. Duggal J., Singh S., Kuchinic P., et al. Utility of esmolol in thyroid crisis. *Can J Clin Pharmacol.* 2006; 13 (3): e292–295.
31. Fadel B.M., Ellahham S., Lindsay J., et al. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol.* 2000; 23 (6): 402–408. doi: 10.1002/clc.4960230605.
32. Mazzaferri E.L. Thyroid Storm. *Arch Intern Med.* 1969; 124 (6): 684. doi: 10.1001/archinte.1969.00300220036006.
33. Urbanic R.C., Mazzaferri E.L. Thyrotoxic crisis and myxedema coma. *Heart Lung.* 1978; 7 (3): 435–447.
34. Burch H.B., Solomon B.L., Cooper D.S., et al. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (7): 3016–3021. doi: 10.1210/jcem.86.7.7639.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология», 2015 г., стр. 59–67.

Плейотропные эффекты метформина



Моргунов Л.Ю.

ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва

Метформин, традиционно используемый для терапии сахарного диабета (СД), обладает рядом разнообразных плейотропных эффектов. Препарат, помимо сахароснижающего действия, оказывает благоприятное влияние на компоненты метаболического синдрома, оказывает благоприятное влияние на массу тела, жировую трансформацию печени, онкологические процессы, распространенность которых в популяции больных СД 2 типа увеличена.

Перспективы использования метформина

Долго служат только очень хорошие вещи. То же самое можно сказать и о лекарственных препаратах, десятилетиями зарекомендовавших себя с самых позитивных сторон. Речь пойдет о метформине – лекарственном препарате, который с успехом используется для лечения и профилактики сахарного диабета (СД) 2 типа, в том числе в сочетании с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезнью печени, онкологическими заболеваниями.

Метформин (например, препарат Сиофор®) представляет собой гипогликемическое средство из группы бигуанидов. Он усиливает утилизацию глюкозы мышцами, задерживает ее всасывание из ЖКТ, тормозит глюконеогенез в печени, повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает его инактивирование. Препарат уменьшает содержание глюкозы в крови, вызывает понижение массы тела у пациентов,

страдающих ожирением, уменьшает аппетит; обладает гиполипидемическими и антифибринолитическими свойствами.

В статье «Метформин: скрытые возможности волшебного препарата» пакистанские авторы отметили, что метформин, хорошо известный как препарат для лечения сахарного диабета 2 типа, имеет разнообразные механизмы действия. Различные исследования выявили роль метформина в терапии многих заболеваний. Так, Британское проспективное исследование сахарного диабета (The UK Prospective Diabetes Study, UKPDS) отметило, что препарат улучшает прогноз выживания у пациентов с СД 2 типа. Убедительные данные показали роль метформина в коррекции липидных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. Исследования показали позитивную роль в снижении массы тела, а также в коррекции синдрома липодистрофии у пациентов с ВИЧ. Накоплены доказательства, что метформин улучшает фертильность женщин с синдромом

поликистозных яичников. Кроме того, препарат тормозит процессы старения и является эффективным в подавлении механизмов воспаления. Метформин также продемонстрировал значимое воздействие на злокачественные опухоли и гематологические заболевания. Область применения препарата, отмечают авторы работы, остается пока «неисследованной территорией» для медицинского сообщества [1].

Метформин появился на фармацевтическом рынке в 1957 году – почти 60 лет назад! К сожалению, одновременно предложенные для лечения сахарного диабета бугуаниды – буформин и фенформин – приводили к частому развитию лактацидоза с высокой частотой летальных исходов, и поэтому все препараты этой группы стали подвергаться критике. Тем не менее, метформин сумел выдержать испытание временем и занял одно из ведущих мест в профилактике и лечении сахарного диабета 2 типа, оставаясь единственным бигуанидом, применяемым в настоящее время.

Метформин в лечении сахарного диабета

По оценкам Международной Федерации сахарного диабета, среди взрослого населения сахарным диабетом в настоящее время страдает 285 млн. человек (2010 г.), а к 2050 году, когда население мира составит 8,4 млрд. человек, число пациентов с сахарным диабетом возрастет до 438 млн. человек. Таким образом, сахарным диабетом будет страдать каждый 19-й житель Земли [2]. Ключевыми звеньями эффективного лечения сахарного диабета остаются рациональное питание, физическая активность и контроль массы тела. К сожалению, у большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа добиться компенсации заболевания лишь этими мерами не удается [3]. Существующий алгоритм лекарственного лечения СД типа 2 предусматривает начало его терапии изменением образа жизни (диета + физические нагрузки) в сочетании с препаратом первой линии – метформином (например, препарат Сиофор®). Последние разработанные алгоритмы лечения СД рекомендуют препарат как первоочередной на всех этапах компенсации углеводного обмена [4]. Метформин (например, препарат Сиофор®) также является первым пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет.

Сиофор снижает уровень глюкозы крови за счет повышения чувствительности тканей к действию инсулина и улучшения усвоения глюкозы клетками; снижает концентрацию глюкозы в крови путём глюконеогенеза в печени; замедляет всасывание углеводов из кишечника и тем самым уменьшает постпрандиальную гипергликемию, стабилизирует или снижает массу тела. Сиофор нормализует липидный обмен: снижает концентрацию в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и не изменяет уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Мет-

формин также позитивно влияет на свертывающую систему крови. Применение Сиофора не связано с риском развития гипогликемии. Механизмы действия метформина следующие: повышение эффективности превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте; усиление связывания инсулина с рецепторами; экспрессия гена-транспортера глюкозы GLUT 1; усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах; транслокация GLUT 1 и GLUT 4 из плазменной мембраны к поверхностной мембране в мышцах. Главное же направление действия Сиофора – преодоление инсулинорезистентности.

Интерес к метформину сильно возрос после публикации результатов UKPDS в 1998 г., показавших, что в отличие от других сахароснижающих препаратов (глибенкламид, хлорпропамид, инсулин), прием метформина приводил к снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД, на 42%, общей смертности на 36%, инфаркта миокарда на 39%, инсульта на 41%. Кроме того, применение метформина снизило число приступов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения [5].

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) под воздействием метформина снижается на 0,6–2,4% [6]. При отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии метформином речь идет о нарушении секреторной активности β -клеток, что позволяет добавить к терапии сульфонилмочевину, меглитиниды, тиазолидиндионы, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4. Эффективной является комбинация метформина и инсулина, улучшающая чувствительность тканей к инсулину, в результате чего доза инсулина снижается на 17–30%; при этом не отмечается прибавки массы тела [7].

Метаболический синдром является одной из приоритетных и социально значимых проблем медицины. Количество больных

с метаболическим синдромом, по данным разных авторов, составляет 14–35% среди взрослого населения. При метаболическом синдроме развитие ишемической болезни сердца (ИБС) отмечается в 3–4 раза чаще, смертность от ИБС – в 3 раза, а от ишемического инсульта – в 2 раза выше, чем среди населения в целом [8]. Метаболический синдром имеет ряд проявлений: нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию, повышение уровня мочевой кислоты в крови. Развитие этого синдрома связано со значительным повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе формирования метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. У лиц с инсулинорезистентностью отмечается дисфункция эндотелия, нарушение активности системы коагуляции, повышение активности неспецифического генерализованного воспаления, изменения продукции ряда цитокинов. По данным А.М. Мкртумяна лечение метформином способствует улучшению эндотелиальной функции и увеличению биодоступности оксида азота, усилению ответа на действие эндотелий-зависимых вазодилататоров, уменьшению содержания прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышению уровня адипонектина [5].

В последние годы появилось немало данных о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о его роли в профилактике и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови [9].

В опубликованном мета-анализе 41 исследования, которые включали 3074 пациента с сахарным диабетом 2 типа, было показано, что терапия метформином приводит к статистически достоверному

снижению уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП по сравнению с показателями у больных, получавших сахароснижающие препараты других групп [10].

Известно, что у пациентов с сахарным диабетом нередко встречается фибрилляция предсердий, которая ассоциирована с тяжелой коморбидностью и смертностью. Тем не менее, эффекты метформина на фибрилляцию предсердий не были ранее изучены. Основной целью проведенного тайваньскими учеными исследования было изучение профилактического влияния метформина на возникновение фибрилляции предсердий у больных с СД. Кроме того, авторы исследовали влияние метформина на индуцированную тахикардией миолиз и оксидативный стресс в клетках предсердий. В исследование были включены 645 710 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию. Из этих пациентов были выделены получавшие метформин, остальные вошли в группу сравнения. Для изучения влияния метформина на фибрилляцию предсердий была использована регрессия Коха, или модель пропорциональных рисков. В качестве маркеров миолиза изучались предсердные миоциты HL-1, а также уровни тропонина и тяжелые цепи миозина. Результаты: в течение 13 лет у 9983 пациентов развилась фибрилляция предсердий, заболеваемость составила 1,5% (287 за 100 000 человеко-лет). После поправки на наличие сопутствующих заболеваний и прием медикаментов было выяснено, что метформин достоверно предотвращал развитие фибрилляции предсердий у диабетиков (отношение рисков OR=0,81, 95% ДИ 0,76–0,86, $p < 0,0001$). Метформин значительно снижал степень стимуляции индуцированного миолиза и окислительного стресса. Таким образом, применение метформина было связано с уменьшением риска фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа, что не отмечалось при использо-

вании других противодиабетических препаратов [11].

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира. В различных исследованиях установлено, что в зависимости от длительности приема метформина снижение массы тела у больных с МС составило от 0,5 до 4,5 кг [12].

Последние опубликованные данные американских исследователей подтвердили, что, несмотря на известные сахароснижающие эффекты метформина, свежий клинический интерес видится в его потенциале как лекарственного средства, используемого для лечения ожирения. Многие люди борются за сохранение веса, не меняя образ жизни и не прибегая к бариатрической хирургии. Долгосрочная программа по профилактике диабета показывает, что метформин обеспечивает устойчивое снижение массы тела, и снижение потребления пищи при его приеме является основным механизмом потери веса. Хотя эффект метформина на аппетит представляется многофакторным, значимыми механизмами могут быть как воздействие на регуляторные механизмы в гипоталамусе, так и уровень лептина и чувствительность к инсулину. Кроме того, снижение массы тела может быть обусловлено изменениями циркадных ритмов пищеварения в желудочно-кишечном тракте и регуляцией окисления жиров, а также их депонирования в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [13].

Для оценки эффективности и безопасности метформина у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину отечественные ученые провели 6-месячное пилотное исследование. В него были включены 26 пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью. Критериями включения были: отсутствие терапии подагры, нормальные функции печени и почек, отказ от алкоголя. Доза препарата

составляла 1500 мг/сутки. Оценивались антропометрические и клинические характеристики, результаты 24-часового мониторинга артериального давления, проводилось исследование мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ липидного спектра.

Через 6 месяцев от начала терапии метформином значительно снизились уровни глюкозы, инсулина, ЛПВП и холестерина (ХС) ЛПНП, мочевой кислоты, индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment, НОМА). Нормоурикемия была достигнута у 11 больных, значительное снижение мочевой кислоты – у 12 пациентов. У 7 пациентов с достигнутой нормоурикемией не отмечалось в дальнейшем атак артрита. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с подагрой терапия метформином безопасна, снижает инсулинорезистентность, уровень мочевой кислоты и проявления суставного синдрома [14].

Благоприятное влияние метформина на состояние печени и репродуктивную функцию при сахарном диабете

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является частым спутником СД 2 типа и наиболее частой причиной хронических заболеваний, включающей повреждения печени в виде жировой инфильтрации и вплоть до развития терминальной стадии печеночной недостаточности у больных, не употребляющих алкоголь в значительных количествах. Высокая распространенность НЖБП была отмечена у пациентов с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) – одной из наиболее распространенных репродуктивных эндокринопатий у женщин в пременопаузе, в генезе которой важную роль играет инсулинорезистентность. Ожирение, в частности, висцеральное, и резистентность к инсулину считаются основными факторами, связан-

ными с НЖБП при СПКЯ. Кроме того, существующие данные подтверждают, что избыток андрогенов, который является главной особенностью СПКЯ и напрямую взаимосвязан с инсулинорезистентностью, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию НЖБП. Хотя стеатоз печени представляется доброкачественным состоянием у большинства пациентов, на поздних стадиях возможно усугубление процесса, особенно у тучных пациенток с СПКЯ с НЖБП. Пациентки с СПКЯ, особенно с ожирением и метаболическим синдромом, должны быть представлены в скрининг на наличие у них НЖБП, включающий оценки уровней сывороточных аминотрансфераз и УЗИ брюшной полости. Изменение образа жизни и соблюдение диеты, снижение веса и физические упражнения являются наиболее приемлемым терапевтическим воздействием для пациенток с СПКЯ с НЖБП. В случае неэффективности данных мероприятий ряд авторов на первое место в лекарственной терапии выводят метформин [15].

Как известно, НЖБП характеризуется накоплением триглицеридов в гепатоцитах при отсутствии анамнестического чрезмерного потребления пациентом алкоголя, в диапазоне тяжести от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Безалкогольный стеатогепатит может в конечном итоге трансформироваться в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Сама НЖБП ассоциируется с кардиометаболическими факторами риска и является самой распространенной хронической болезнью печени среди взрослых в Западном полушарии. Хотя стеатоз печени обычно представляется локальным висцеральным заболеванием, многочисленные данные свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди

лиц с НЖБП и/или НАСГ. Хотя патофизиология НЖБП известна лишь частично, доказано, что инсулинорезистентность играет центральную роль в его развитии и прогрессировании. Исследования алжирских ученых показали, что метформин как сенситизатор инсулина эффективно корректирует метаболические нарушения и облегчает течение НЖБП. Метформин при данной патологии оказался эффективным в связи с наблюдаемым снижением уровня ферментов печени [16].

Итальянские ученые предполагают, что распространенность НЖБП колеблется от 10–24% в общей популяции и достигает 60–95% и 28–55% у тучных пациентов и страдающих сахарным диабетом соответственно. Хотя этиология заболевания до сих пор неясна, существуют доказательства патогенетической роли инсулинорезистентности. Эта концепция стимулировала проведение нескольких клинических исследований, где метформин применялся у инсулинрезистентных больных с НЖБП. Они показали, что метформин может быть полезным в лечении НЖБП и у пациентов без диабета, однако разнородность этих исследований еще не позволяет сделать окончательные выводы. Тем не менее, метформин может оказывать благотворные тканеспецифические эффекты у пациентов с НЖБП независимо от его механизма действия как сенситизатора инсулина [17].

Одно из рандомизированных проспективных исследований, проведенных в Италии, подтвердило эффективность добавления низких доз метформина к диетическому лечению у больных без диабета, страдающих НЖБП. Авторы провели 6-месячное исследование у пациентов с избыточным весом или ожирением, имеющих ультразвуковую картину стеатоза печени. В общей сложности в исследование были включены 50 пациентов, кото-

рые были рандомизированы на две группы: первая группа (n=25) получала метформин (1 г в день) плюс диетическое лечение, а вторая группа (n=25) находилась исключительно на диетотерапии. В конце исследования доля пациентов с эхографическими признаками жировой дистрофии печени уменьшилась как в группе метформина (p<0,0001), так и диетотерапии (p=0,029). Кроме того, индекс массы тела и окружность талии значительно снизилась в обеих группах (p<0,001). Уровень глюкозы натощак, резистентности к инсулину (индекс НОМА-IR) и содержание в сыворотке крови адипонектина снижались в обеих группах, но эти изменения достигли статистической значимости только в группе метформина. В этой группе снижение индекса НОМА-IR было значимым: с 3,3±1,6 до 2,4±1,2 (p=0,003), в то время как в группе, получающей лечение диетой, снижение было недостоверным: с 3,2±1,6 до 2,8±1,1. Число пациентов с постпрандиальной гипергликемией снизилось с 35 до 5% (p=0,04) в группе метформина и с 32 до 12% (недостоверно) в группе диетотерапии. Исходно, примерно 40% пациентов в обеих группах имели диагностические критерии метаболического синдрома. Эта доля снизилась до 20% в группе метформина (p=0,008) и до 32% у получающих диетотерапию. Таким образом, метформин оказался более эффективным не только в нормализации метаболических параметров, но и клинических проявлений в данной группе пациентов [18].

Исследователи из Великобритании изучили научные статьи (до октября 2013 года), посвященные применению метформина для лечения бесплодия, СПКЯ, использования его при беременности и терапии гинекологических раков. Как известно, метформин используется не по прямому назначению в лечении гирсутизма, акне и инсулинорезистентности при СПКЯ, хотя доказательства

в отношении антиандрогенных эффектов противоречива. Метформин также используется для улучшения овуляции у женщин с СПКЯ как самостоятельно, так и в сочетании с кломифен цитратом. Метформин, как полагают, может уменьшить риск синдрома гиперстимуляции яичников и увеличить процент живорожденности. Метформин также представляется эффективным и безопасным для лечения гестационного сахарного диабета (ГСД), в частности, для женщин с избыточной массой тела. Исследования показали, что метформин безопасен во время беременности у женщин с ГСД, получавших метформин, которые при этом имели меньший вес во время беременности, чем пациентки, получавшие инсулин. Одно из исследований с 2-летним периодом наблюдения показало, что дети, рожденные от матерей, принимавших метформин, имеют меньшую массу висцерального жира, что делает их менее склонными к резистентности к инсулину в дальнейшей жизни. Эти выводы вызвали интерес к использованию метформина для беременных, страдающих ожирением и не страдающих диабетом. В настоящее время ведутся клинические исследования с целью выяснить, имеют ли женщины, которых профилактически лечили метформином, сниженную частоту ГСД и меньшее увеличение веса во время беременности. Полагают, что дети, рожденные от женщин с ожирением и принимающих метформин, также будут иметь лучшие метаболические показатели. Эпидемиологические исследования предполагают наличие протективного эффекта метформина относительно риска развития злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе ЗНО эндометрия. Текущие клинические испытания оценивают эффект противоракового действия метформина и определяют его потенциал в качестве как профилактической в отношении рака, так и адъювантной терапии [19].

Метформин и онкологические заболевания при сахарном диабете 2 типа

В последнее время особое внимание уделяется риску развития рака у пациентов с СД 2 типа, получающих лечение различными сахароснижающими препаратами. Именно поэтому последние опубликованные данные о влиянии метформина на развитие рака позволяют взглянуть на проблему с оптимизмом. Оказалось, что метформин снижает повышенный при СД 2-го типа риск развития некоторых форм рака.

В статье американских ученых «Метформин: старый препарат с новым потенциалом» авторы показали, что метформин снижает частоту и смертность от рака у больных сахарным диабетом. Для лучшего понимания его механизмов в отношении противоопухолевой активности, метформин должен быть изучен как новый противоопухолевый препарат в комбинации с химиотерапией [20].

Связь между диабетом и раком поджелудочной железы заставляет искать стратегию их совместной профилактики и раннего выявления. На сегодняшний день данные противоречивы. В исследовании Walker с соавторами оценивалась роль метформина в предотвращении риска развития рака поджелудочной железы среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В исследовании, проведенном совместно Калифорнийским университетом и медицинскими клиниками Сан-Франциско, приняли участие 536 пациентов с диагностированным раком поджелудочной железы и 869 пациентов из группы контроля, обследованных с 2006 по 2011 год. Связь между приемом Метформина и риском развития рака поджелудочной железы оценивали с помощью метода логистической регрессии, скорректированной методом максимизации апостериорной оценки. Использование метформина не было

связано с риском развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа (OR=1,01, 95% ДИ 0,61–1,68). В общей популяции (N=1405) риск развития рака поджелудочной железы оказался обратно пропорциональным длительности диабета ($p<0,001$). Полученные результаты на основе исследования «случай-контроль» позволили предположить, что применение метформина не снижало риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД2 [21].

В ряде других работ продемонстрирована защитная роль метформина при разных ЗНО.

Рак яичников является самым смертоносным среди гинекологических злокачественных опухолей у женщин во всем мире. Чтобы преодолеть ограничения в применении существующих противораковых препаратов, необходимо использовать другую стратегию лечения. Как показали южнокорейские ученые, в отношении многих видов злокачественных опухолей, в том числе рака яичников, метформин, один из самых популярных противодиабетических препаратов, обладает как химиопротективной, так и противораковой эффективностью, снижая онкозаболеваемость и повышая общую выживаемость. Авторы делают вывод, что «метаболическое перепрограммирование раковых и стволовых клеток, управляемые генетические изменения при канцерогенезе и прогрессировании рака можно рассматривать как терапевтическую мишень для метформина» [22].

Целью одной из последних опубликованных американскими учеными работ явилось использование электронных медицинских записей и автоматизированных методов информатики для оценки эффективности применения метформина для снижения смертности от рака. Когорта исследуемых из медицинского центра Университета Вандербильта и клиники Мэйо, состоявших в

реестрах онкологических заболеваний, составила 32 415 человека с установленным диагнозом различных нозологических форм ЗНО в клинике Вандербильта и 79 258 больных в клинике Мэйо (анализировались данные с 1995 по 2010 год). Дополнительно выделялись пациенты с сахарным диабетом 2 типа, а также схемы их терапии. Оценивалась летальность от всех причин (с использованием модели пропорционального риска Кокса). Терапия метформинном оценивалась с поправкой на возраст на момент постановки диагноза, пол, расу, индекс массы тела, потребление табака, использование инсулина, морфологию рака, и индекс коморбидности Чарльсона. Среди всех больных ЗНО в клинике Вандербильта, метформин был ассоциирован с 22%-м снижением общей смертности по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (HR=0,78, 95% ДИ 0,69–0,88). У больных сахарным диабетом применение метформина было ассоциировано с 23%-м улучшением выживаемости по сравнению с пациентами, не страдающими сахарным диабетом (HR=0,77, 95% ДИ 0,71–0,85). Данные исследования продемонстрировали снижение смертности от рака молочной железы, толстой кишки, легких и простаты у пациентов, получающих метформин, и выявили высокий потенциал метформина в качестве химиотерапевтического препарата у пациентов с различными формами рака [23].

Швейцарские ученые подтвердили, что использование метформина было связано с протективным эффектом относительно некоторых видов рака головы и шеи. Они провели исследование по типу «случай-контроль» пациентов в возрасте до 90 лет с 1995 по 2013 год. Пациенты были подобраны с учетом возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ), табакокурения, потребления алкоголя и сопутствующих заболеваний. Окончательные анализы были скорректированы для ИМТ, ку-

рения и сахарного диабета. Применение метформина снижало (на уровне тенденции) риск развития рака гортани при долгосрочном его приеме (OR=0,41, 95% ДИ 0,17–1,03) [24].

Канадские ученые выполнили исследование корреляции диабета не только с риском развития рака, но и с неблагоприятным исходом онкозаболевания. Метформин может снизить риск развития рака, однако его влияние на уровень смертности остается не вполне ясным. Авторы провели поиск публикаций в базах EMBASE и Medline с целью выявления результатов исследований влияния терапии метформином на смертность от разных причин, в том числе, от рака среди больных сахарным диабетом. Двадцать одно наблюдательное исследование было включено в мета-анализ. Терапия метформином коррелировала со снижением смертности от всех причин (OR=0,73, 95% ДИ 0,64–0,83) и канцерспецифической смертности OR=0,74, 95% ДИ 0,62–0,88). Анализ в стратифицированных группах показал, в частности, значительное снижение смертности от рака толстой кишки (4 исследования, HR=0,65, 95% ДИ 0,56–0,76). Наблюдательные исследования показали, что терапия метформином на момент постановки диагноза рака может уменьшать риск смертельного исхода [25].

Метформин: перспективы сужения противопоказаний к применению

Известно, что метформин имеет ряд противопоказаний к применению. Не останавливаясь на всех, обратим внимание на статью «Дайте волю метформину: повторное рассмотрение противопоказаний у больных с почечной недостаточностью», в которой американские авторы привели анализ публикаций в базах данных MEDLINE и PubMed с 1950 по 2013 годы. Проанализированные 1 рандомизированное контролируемое исследование, 1

мета-анализ, 1 исследование «случай-контроль» и 3 проспективных исследования, представляющие около 150 000 пациентов, показали, что метформин является безопасным у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Заболеваемость молочнокислым ацидозом является низкой и не превышает таковой у получающих препараты сульфонилмочевины. Кроме того, у получающих метформин при легкой и средней тяжести почечной недостаточности пациентов снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от всех причин, любого ацидоза и тяжелой инфекции. Данные, полученные за последнее десятилетие, говорят авторы работы, опровергают исторически сложившиеся противопоказания у пациентов с нарушениями функции почек и предполагают, что риск метформин-ассоциированного лактоацидоза является низким при легкой и умеренной почечной недостаточности и аналогичен риску у пациентов с СД 2 типа, получающих терапию другими сахароснижающими препаратами. Если дальнейшие исследования подтвердят эти данные, то существует вероятность, что спектр противопоказаний для метформина будет сужен [26].

Таким образом, помимо основного сахароснижающего действия, метформин (например, препарат Сиофор®) обладает разнообразными дополнительными полезными эффектами. Препарат убедительно доказал высокий профиль безопасности, а новые научные данные открывают широкие перспективы для его дальнейшего использования.

Информация, представленная в статье, является авторским мнением и может не совпадать с официальной инструкцией по применению препарата Сиофор®. Зарегистрированным показанием к назначению препарата Сиофор® является сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диеты и физических нагрузок. ■

Список литературы

1. Mahmood K., Naeem M., Rahimnajjad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. [Journal] // Eur J Intern Med. 2013. Vol. 24. P. 20–26. doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.011.
2. IDF Diabetes Atlas [Book]. 2009. 4 th Edition: p. 7.
3. Дедов И. И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические проблемы сахарного диабета в России [Журнал] // Сахарный диабет. 2000. 3. С. 56–58.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. [Книга]. Москва: [б. н.], 2013. Издание шестое, дополненное.
5. Мкртумян А.М. Профилактика сахарного диабета типа 2 [Журнал] // Справочник поликлинического врача. 2006. 3. С. 17–22.
6. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. [Journal] // Diabetes Metab. 2013. Vol. 39. P. 79–190.
7. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformin therapy and clinical uses [Journal] // Diab Vasc Dis Res. 2008. Vol. 5. P. 157–167.
8. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. [Journal]. 2006. Vol. 3. P. 147–158.
9. De Aquiar L.G., Bahia L.R., Villela N., et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. [Journal] // Diabetes Care. 2006. 5: Vol. 29. P. 1083–1089.
10. Viollet B., Guigas B., Garcia N.S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. [Journal] // Clin Sci (Lond). 2012. Vol. 122. P. 253–270.
11. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. Cardiovasc Diabetol. [Journal]. 2014. Vol. 13. P. 123.
12. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin. An Update. [Journal] // Ann Intern Med. 2002. Vol. 137. P. 25–33.
13. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. [Journal] // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014. P. [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/MED.0000000000000095.
14. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Использование Сиофора (Сиофора) у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину (результаты пилотного 6-месячные исследования). [Журнал] // Терапевтический архив. 2005. 12: Т. 77. С. 44–49.
15. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. [Journal] // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 20. P. 8351–8363.
16. Rouabhia S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. [Journal] // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol. 8. P. 343–9. doi: 10.1586/17474124.2014.894880.
17. Razavizade M., Jamali R., Arj A., et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double-blinded clinical trial. [Journal] // Hepat Mon. 2013. Vol. 13. e9270. doi: 10.5812/hepatmon.9270.
18. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A., et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. [Journal] // Int J Obes (Lond). 2010. Vol. 34. P. 1255–64. doi: 10.1038/ijo.2010.40.
19. Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. [Journal] // Hum Reprod Update. 2014. Vol. 20. P. 853–868. doi: 10.1093/humupd/dmu037.
20. Hajjar J., Habra M.A., Naing A. Metformin: an old drug with new potential. [Journal] // Expert Opin Investig Drugs. 2013. Vol. 22. P. 1511–7. doi: 10.1517/13543784.2013.833604.
21. Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study. [Journal] // Int J Cancer. 2014. doi: 10.1002/ijc.29120.
22. Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer. [Journal] // Biomed Res Int. 2014. Vol. 2014. P. 132702.
23. Xu H., Aldrich M.C., Chen Q., et al. Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality. [Journal] // J Am Med Inform Assoc. 2014. pii: amia-jnl-2014-002649. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002649.
24. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis. [Journal] // Diabetes Obes Metab. Jul 7, 2014. doi: 10.1111/dom.12351.
25. Lega I.C., Shah P.S., Margel D., et al. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. [Journal] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014. Vol. 23. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0327.
26. Lu W.R., Defilippi J., Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. [Journal] // Ann Pharmacother. 2013. Vol. 47. doi: 10.1177/1060028013505428.

Впервые опубликовано в журнале «Исследования и практика в медицине», Т. 1, №1, 2014 г., стр. 62–68.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Сиофор® 1000

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Комитета контроля
медицинской и фармацевтической
деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 15.08. 2012 г. №616

Торговое название

Сиофор®1000

МНН

Метформин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 1000 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – метформина гидрохлорида 1000 мг (что соответствует 780 мг метформина), вспомогательные вещества: состав ядра: гипромеллоза, повидон (K25), магния стеарат, состав оболочки: гипромеллоза (5 мПа с), макрогол 6000, титана диоксид (E171).

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, продолговатой формы с клиновидным углублением «snap-tab» на одной и риской на другой стороне, почти без запаха. Таблетку можно разделить на две равные части.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Бигуаниды
Код АТХ А10ВА02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема метформина гидрохлорида внутрь t_{max} составляет 2,5 часа. Абсолютная биодоступность равна 50-60%. После приема внутрь неабсорбированная фракция, выделяемая из кала, составила 20-30%.

Всасывание метформина после приема внутрь имеет насыщаемый и неполный характер. Предполагается, что фармакокинетика всасывания метформина нелинейна.

При стандартных дозах и схемах применения метформина гидрохлорида равновесная концентрация в плазме достигается в течение 24-48 часов и, как правило, не превышает 1 мг/мл. В контролируемых клинических исследованиях максимальный уровень метформина в плазме (C_{max}) не превышал 4 мг/мл при использовании максимальных доз.

Пища сокращает степень и немного скорость всасывания метформина. После применения метформина гидрохлорида в дозе 850 мг наблюдалось уменьшение максимальной концентрации в плазме на 40%, площади под кривой (AUC) на 25% и увеличение времени достижения максимальной концентрации на 35 минут.

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительное. Метформина гидрохлорид проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови меньше максимальной концентрации в плазме и достигается при-

мерно в то же время. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичную камеру распределения. Средний объем распределения (V_d) составляет от 63 до 276 л.

Метаболизм

Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов в организме человека не обнаружено.

Выведение

Почечный клиренс метформина превышает 400 мл/мин, что свидетельствует о его выведении за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь период полувыведения приблизительно равен 6,5 часа.

При нарушении функции почек почечный клиренс сокращается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивая период полувыведения, что приводит к повышению уровня метформина в плазме.

Дети и подростки:

Исследование с однократным введением. После однократного введения детям метформина гидрохлорида в дозе 500 мг детям полученные фармакокинетические характеристики были сходны с показателями здоровых взрослых.

Исследование с многократным введением. Проведено только одно исследование. После многократного введения метформина гидрохлорида детям в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней наблюдалось сокращение максимальной концентрации в плазме (C_{max}) и общего воздействия (AUC_{0-24}) примерно на 33% и 40% соответственно по сравнению с больными диабетом взрослыми, которые получали многократно препарат в дозе 500 мг 2 раза в течение 14 дней. Поскольку доза препарата подбирается индивидуально на основании содержания глюкозы в крови, клиническая значимость приведенных данных невелика.

Фармакодинамика

Сиофор®1000 принадлежит к группе бигуанидов, он обладает антигипергликемическими свойствами и способствует снижению уровня глюкозы в плазме как натощак, так и после еды. Препарат не стимулирует выработку инсулина, поэтому не вызывает гипогликемию.

Действие метформина – активного вещества Сиофор®1000 обусловлено тремя механизмами:

- (1) сокращением выработки глюкозы в печени за счет подавления глюконеогенеза и гликогенолиза;
- (2) в мышцах за счет повышения чувствительности к инсулину, улучшения захвата глюкозы периферическими тканями и утилизации;
- (3) замедления всасывания глюкозы в кишечнике.

Метформин – активное вещество Сиофор®1000 стимулирует внутриклеточный синтез гликогена за счет воздействия на гликогенсинтазу и улучшает функциональную активность всех известных на сегодняшний день видов транспортеров глюкозы (GLUT).

У человека, независимо от влияния на содержание глюкозы в крови, метформин-активное вещество Сиофор®1000 оказывает благоприятное воздействие на обмен жиров. Об этом свидетельствуют результаты среднесрочных и длительных контролируемых клинических исследований: в терапевтических дозах метформин – активное вещество Сиофор®1000 способствовал снижению уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов.

Клиническая эффективность

В ходе проспективного рандомизированного исследования UKPDS (Соединенное Королевство Предполагаемое Исследование Диабета) установлено, что препарат обеспечивает длительный и интенсивный гликемический контроль у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа.

По результатам контролируемых клинических исследований однолетнего использования препарата у небольшого числа детей в возрасте 10–16 лет, эффективность была такой же, как у взрослых.

Показания к применению

- лечение сахарного диабета 2 типа, особенно с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки.

- У взрослых Сиофор®1000 можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с другими противодиабетическими препаратами для приема внутрь, а также с инсулином.
- У детей с 10-летнего возраста и подростков Сиофор®1000 можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.

Способ применения и дозы

Взрослые

Монотерапия

Стандартная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Сиофор® 2–3 раза в сутки во время или после еды.

Через 10-15 дней дозу следует скорректировать на основании содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

У больных, получающих Сиофор® в высоких дозах (2–3 г в сутки), возможна замена двух таблеток дозированной 500 мг на одну таблетку препарата Сиофор®1000.

Максимальная рекомендуемая доза Сиофор®1000 составляет 3 г в сутки в 3 приема.

При переходе с другого противодиабетического лекарственного препарата следует прекратить прием последнего и начать принимать Сиофор® в указанной выше дозе.

Совместное применение с инсулином

Сиофор®1000 и инсулин можно применять совместно для улучшения гликемического контроля. Сиофор® назначают в стандартной начальной дозе 500 мг или 850 мг 2–3 раза в сутки, а дозу инсулина определяют на основании содержания глюкозы в крови.

Пожилые пациенты

Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу Сиофор®1000 определяют на основании определения уровня креатинина в крови. Необходима регулярная оценка состояния почек.

Дети и подростки

Монотерапия и совместное применение с инсулином

- Сиофор®1000 можно применять у детей с 10-летнего возраста и у подростков.
- Стандартная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Сиофор® 1 раз в сутки во время или после еды.

Через 10-15 дней дозу следует скорректировать на основании содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная рекомендуемая доза Сиофор®1000 составляет 2 г в сутки в 2–3 приема.

Инструкции по применению

Благодаря «snap-tab» форме таблетки, покрытой оболочкой, можно разделить, как и другие таблетки, двумя руками, а можно положить на плоскую твердую поверхность более широкой насечкой вниз и нажать большим пальцем.

Побочные действия

Очень часто $\geq 1/10$

- тошнота, рвота, диарея, боли в животе и потеря аппетита. Эти нежелательные явления часто воз-

никают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самостоятельно. С целью их профилактики дозу Сиофор®1000 рекомендуется распределять на 2–3 приема во время или после еды. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто $\geq 1/100$, $< 1/10$

- нарушение вкуса

Очень редко $< 1/10\,000$

- кожные реакции: покраснение, зуд, крапивница

- уменьшение всасывания витамина В12 и снижение его уровня в сыворотке при длительном применении метформина гидрохлорида. Это обстоятельство следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии

- лактат-ацидоз

- отдельные сообщения о нарушении биохимических показателей функции печени или о гепатите, проходящих после отмены метформина гидрохлорида.

Противопоказания

- гиперчувствительность к метформину гидрохлориду или вспомогательным веществам

- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома

- почечная недостаточность или дисфункция (клиренс креатинина < 60 мл/мин)

- острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек (дегидратация, серьезное инфекционное заболевание, шок)

- острое или хроническое заболевание, способное вызвать тканевую гипоксию (сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок)

- печеночная недостаточность

- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм

Лекарственные взаимодействия

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

Алкоголь

Риск развития лактат-ацидоза увеличивается при острой алкогольной интоксикации, особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности.

Употребления алкоголя и применения спиртосодержащих лекарственных препаратов следует избегать.

Йодсодержащие контрастные вещества

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к почечной недостаточности, в результате чего в организме накапливается Сиофор®1000 и повышается риск развития лактат-ацидоза. Сиофор®1000 не следует принимать в течение 48 часов до и после введения йодсодержащих контрастных веществ; возобновлять прием препарата можно только после подтверждения нормальной работы почек.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Лекарственные средства, способные вызывать гипергликемию, например, глюкокортикоиды (для системного или местного применения) и симпатомиметики

Уровень глюкозы в крови в этом случае рекомендуется контролировать чаще, особенно в начале лечения. При необходимости дозу метформина гидрохлорида, применяемого в комбинации с подобными лекарственными средствами, следует скорректировать.

Диуретики, особенно петлевые

Могут увеличивать риск лактат-ацидоза, так как они способны снижать функцию почек.

Особые указания

Лактат-ацидоз

Лактат-ацидоз – редкое, но серьезное (с высокой смертностью при отсутствии своевременного лечения) нарушение обмена веществ, причиной которого может стать накопление метформина. Описанные случаи развития лактат-ацидоза у пациентов, получавших метформина гидрохлорид, наблюдались преимущественно у больных диабетом с выражен-

ной почечной недостаточностью. Профилактика лактат-ацидоза предполагает определение всех сопутствующих факторов риска, таких как плохо контролируемый диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с гипоксией.

Клинические проявления

Следует учитывать возможность развития лактат-ацидоза при наличии неспецифических симптомов, например мышечных спазмов, нарушений со стороны пищеварительного тракта, таких как боли в животе, и выраженной слабости.

Лактат-ацидоз характеризуется одышкой, болями в животе и гипотермией, переходящей в кому. Диагноз подтверждается такими лабораторными показателями, как уменьшение рН крови, уровень лактата в плазме выше 5 ммоль/л, увеличение анионного интервала и соотношения лактата и пирувата. При подозрении на лактат-ацидоз прием метформина гидрохлорида следует прекратить, а больного немедленно госпитализировать.

Функция почек

Поскольку Сиофор®1000 выводится почками, следует определять уровень сывороточного креатинина перед началом лечения, а затем регулярно:

– не менее одного раза в год у больных с нормальной функцией почек;

– не менее 2–4 раз в год у больных с уровнем сывороточного креатинина нижней границы нормы, а также у пожилых пациентов.

Нарушение функции почек у пожилых пациентов развивается часто и бессимптомно. Особую осторожность следует соблюдать в тех случаях, когда возникает риск нарушения функции почек, например при назначении антигипертензивных или мочегонных средств и в начале терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Введение йодсодержащих контрастных веществ

Поскольку внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ при рентгенологических исследованиях может привести к почечной недостаточности, метформина гидрохлорид не следует принимать до и во время указанной процедуры, а также в течение 48 часов после нее; возобновлять прием препарата можно только после подтверждения нормальной функции почек.

Хирургическое вмешательство

Применение Сиофор®1000 необходимо прекратить за 48 часов до плановой операции под общим наркозом, со спинальной или эпидуральной анестезией. Продолжать терапию следует после возобновления перорального питания или не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства при условии подтверждения нормальной функции почек.

Дети и подростки

Перед применением Сиофор®1000 следует подтвердить диагноз сахарного диабета 2 типа.

Сиофор®1000 не заменяет диету и ежедневные физические упражнения – эти виды терапии необходимо совмещать в соответствии с рекомендациями. В ходе одногодичных контролируемых клинических исследований влияния метформина гидрохлорида – активного вещества Сиофор®1000 на рост и развитие, а также половое созревание не наблюдалось, но данные по этим показателям при более длительном применении отсутствуют. В связи с этим рекомендуется их тщательный контроль у детей, получающих Сиофор®1000, особенно в препубертатный период.

Дети в возрасте 10–12 лет

Препарат назначать детям 10–12 лет рекомендуется с особой осторожностью.

Прочие меры предосторожности

Всем больным следует, как и прежде, придерживаться питания с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациенты с избыточной массой тела должны соблюдать низкокалорийную диету.

Стандартные для больных диабетом лабораторные исследования необходимо проводить регулярно.

Монотерапия препаратом Сиофор®1000 не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата с инсулином или производными сульфонилмочевины.

Беременность и период лактации

Если больная диабетом беременна или планирует беременность, применять Сиофор®1000 не следует, необходимо с помощью инсулина по возможности нормализовать содержание глюкозы в крови, чтобы снизить риск развития дефектов плода вследствие отклонений в гликемии.

Применение при кормлении грудью

Метформин проникает в грудное молоко. Никаких побочных действий у новорожденных/младенцев, получавших такое грудное молоко, не наблюдалось. Однако поскольку данных по применению препарата в подобных случаях имеется мало, женщинам, принимающим метформина гидрохлорид, не рекомендуется кормить грудью. Решение о целесообразности отказа от грудного вскармливания следует принимать, принимая во внимание как пользу грудного вскармливания, так и потенциальный риск нежелательного воздействия препарата на ребенка. Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Монотерапия препаратом Сиофор®1000 не вызывает гипогликемию, поэтому не влияет на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию особо опасными механизмами.

Тем не менее, следует предупредить пациентов об опасности развития гипогликемии при применении Сиофор®1000 в сочетании с другими противодиабетическими лекарственными препаратами (инсулином, сульфонилмочевиной, меглитинидом).

Передозировка

Симптомы: при применении Сиофор®1000 в дозах до 85 г гипогликемии не наблюдалось, возможно развитие лактат-ацидоза. Лактат-ацидоз может быть вызван передозировкой Сиофор®1000 и сопутствующими факторами риска.

Лечение: лечение препаратом Сиофор®1000 немедленно прекратить.

Требуется неотложная медицинская помощь в стационаре – гемодиализ, симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4 или 8 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

После истечения срока годности лекарственное средство использовать нельзя.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП)

Глиникер Вер 125 12489 Берлин, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Лаборатория Гидотти С.п.А.

Виа Ливорнезе, 897,

56010 Ла Веттола (Пиза), Италия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК

Номер телефона: +77272446183, 2446184, 2446185

номер факса: +7 727 2446180

адрес электронной почты:

Kazakhstan@berlin-chemie.com

Развитие метаболического синдрома в молодом возрасте как проявление семейной парциальной липодистрофии 3 типа (дефект гена PPARG): первое описание клинического случая в России

Соркина Е.Л.¹, Калашникова М.Ф.¹, Лиходей Н.В.¹, Кокшарова Е.О.², Устюжанин Д.В.³, Майоров А.Ю.^{1,2}, Шестакова М.В.^{1,2}, Тюльпаков А.Н.²

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

² ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

³ ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, г. Москва

Распространенность метаболического синдрома (МС) во всем мире крайне высока (около 20–25%), разработаны диагностические критерии этого состояния, показана его связь с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в 2 раза и смертности от них в 3 раза по сравнению с общей популяцией. Однако до сих пор нет единого представления о причинах развития МС; ключевая роль отводится сочетанию наследственной предрасположенности к инсулинорезистентности (ИР) и факторам внешней среды. Особого внимания требует развитие МС в молодом возрасте, что может быть проявлением наследственной липодистрофии. Впервые в России описана семья (3 клинических случая) с семейной парциальной липодистрофией (СПЛД) 3-го типа, обусловленной гетерозиготной мутацией p.R212Q в гене PPARG (MIM#601487). Изучение редких форм наследственной ИР, в частности, СПЛД, способствует лучшему пониманию такой распространенной клинической проблемы как МС.

Development of metabolic syndrome at a young age as a manifestation of familial partial lipodystrophy type 3 (PPARG mutation): the first description of its clinical case in Russia

Sorkina E.L.¹, Kalashnikova M.F.¹, Likhodey N.V.¹, Koksharova E.O.², Ustyuzhanin D.V.³, Mayorov A.Yu.^{1,2}, Shestakova M.V.^{1,2}, Tiulpakov A.N.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

² Endocrinology Research Centre, Moscow

³ Cardiology Research Center, Moscow

Metabolic syndrome (MS) is extremely common (20%–25% of the world's population), and its diagnostic criteria are defined and well known. It has been shown that patients who have MS are twice as likely to die from a cardiovascular complication and three times as likely to suffer from it compared with patients without MS. However, the underlying cause of MS remains to be clearly elucidated, although inherited factors, such as insulin resistance (IR), and external factors are considered to play a key role in this process. Special attention should be paid to MS in young patients, who may present the first manifestation of inherited lipodystrophy. The study describes the first known family in Russia (three clinical cases) with familial partial lipodystrophy (FPLD) type 3 caused by heterozygous p.R212Q PPARG mutation (MIM#601487). The study reports rare forms of inherited IR, such as FPLD, and contributes to a better understanding of common disorders such as MS.

The prevalence of metabolic syndrome (MS) is extremely high worldwide (approximately 20%–25%), which is significant given that it is associated with double the risk of cardiovascular complications and triple the risk of death compared with the general population [1]. According to a resolution of the International Diabetes Federation passed in 2006 [1], the following criteria must be met to make a diagnosis of MS:

- Central obesity (waist circumference for Europeans: ≥ 80 cm for women and ≥ 94 cm for men);
- Hypertriglyceridaemia ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) before the start of specific treatment or when there is a history of hypolipidaemic therapy;
- Reduction in the concentration of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol to < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) for men and < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) for women before the start of specific treatment or when there is a history of hypolipidaemic therapy;
- Elevated systolic arterial blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic arterial blood pressure ≥ 85 mmHg before the start of specific treatment or when there is a history of antihypertensive therapy;
- Elevated fasting plasma glucose level ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) before the start of specific treatment or when there is previously diagnosed type 2 diabetes mellitus.

Despite these advances, there is no agreement on the causes of MS. Nevertheless, a key role is believed to be played by a combination of environmental factors and a hereditary predisposition to insulin resistance (IR). Special attention should also be paid to the onset of MS at a young age, which may be a manifestation of familial lipodystrophy.

Hereditary lipodystrophies are a group of rare diseases characterized by complete or partial loss of subcutaneous fat and by its incorrect distribution in the body. Generalized and partial lipodystrophies are identified depending on the degree of subcutaneous fat loss. Familial partial lipodystrophies (FPLD) are characterized by diabetes mellitus with expressed IR, acanthosis nigricans, dyslipidaemia, liver steatosis, arterial hypertension and polycystic ovary syndrome. Among patients with FPLD, type 2 is most common, including laminopathies caused by a mutation of LMNA [2]. However, since their first description in 1999, researchers have described eight families with type 3 FPLD that are caused by heterozygote mutations in PPARG. Type 3 FPLD is characterized by an easier clinical course and less pathological redistribution of subcutaneous fat, with preserved manifestations of MS [3]. Thus, type 3 FPLD requires special attention by clinicians to ensure timely diagnosis in the cases of combined expressed metabolic impairments at a young age. This will ensure effective treatment of the patients and timely genetic consulting for their families [4].

Clinical case description

Patient A was first examined in the endocrinology clinic of the First Sechenov Medical University in 2012. At that time, she was aged 25 years and presented with polycystic

ovary syndrome with IR, menstrual irregularity (oligomenorrhea) and failure to get pregnant after 2 years of unprotected sex.

- The patient's examination revealed the following:
- Hirsutism (the hair growth rate 18);
- Non-uniform distribution of subcutaneous fat, with lipohypertrophy in the face, neck and posterior triangle of the neck as well as excessive abdominal fat (waist circumference = 86 cm; hip circumference = 96 cm), sufficient fat in the arms and lipodystrophy in the area of shanks, hips, buttocks and belly (Fig. 1);
- Moderate acanthosis nigricans in the armpits (Fig. 2).

Clinical and Family History

The patient had a history of urolithiasis since a young age (microlites in the right kidney), but her early development was otherwise normal. Although she started to have menses at the age of 13, her periods were irregular and painful, lasting 5–6 days with a periodicity of 30–90 days. At the age of 23, she took an oral contraceptive (combined ethinyl estradiol and drospirenone) for 6 months because of anovulatory oligomenorrhea, after which she developed multiple xanthomas on her buttocks, back and shoulders. At this point, dyslipidaemia and hepatosplenomegaly were first discovered. At the age of 25 years, the patient was hospitalized with regular pain in the right hypochondrium and diagnosed with non-alcoholic steatohepatitis, chronic cholecystitis and a gallbladder polyp. She was treated with a course of hepatoprotective and cholagogue therapy



Figure 1. Physical appearance of patient A. The red arrow indicates the lipohypertrophic areas and the black arrow indicates the lipodystrophic areas



Figure 2. *Acanthosis nigricans* in the armpits of patient A

with ursodeoxycholic acid and her clinical condition improved. Tests performed at that admission revealed hyperinsulinaemia (insulin 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$) and IR (fasting glucose level, 4,9 mmol/l and homeostatic model assessment for IR or homeostatic model assessment (HOMA)-IR, 4,4), dyslipidaemia (triglycerides, 10,5 mmol/l; total cholesterol, 7,0 mmol/l and very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL, 2,07 mmol/l) and hyperuricaemia (uric acid 450,9 $\mu\text{mol}/\text{l}$).

Since 2013 (age 26 years), the patient developed hypertension with a blood pressure of 180/100 mmHg and a heart rate of 100–110 beats/min. Echocardiography showed a dilated left ventricle with a false chord, and although the valves were intact, there was mild subvalvular regurgitation. Abdominal ultrasound showed moderate hepatomegaly, with the left lobe measuring 86 mm and the right lobe measuring 168 mm, and diffuse transformations of the fatty hepatitis type; there was also splenomegaly to 162×56 mm. The pelvic ultrasound revealed multi-follicular ovaries, measuring 39×31×24 mm, with signs of chronic anovulation. The two-dimensional (2D) magnetic resonance imaging (MRI) spectroscopy of the liver (conducted in the Russian Cardiology Research and Production Complex, under the Russian Ministry of Health) revealed 38% and 56% shares of the fatty tissue in segments 6 and 7 of the left liver lobe, respectively (normal value, $\leq 6,5\%$), confirming the diagnosis of fatty hepatitis (Fig. 3).

An oral glucose tolerance test was first performed in 2015, which revealed a fasting glucose level of 4,6 mmol/l and an impaired glucose tolerance of 11,0 mmol/l after 2 h. Hypercorticism was excluded by testing daily excretion of free cortisol in the urine. A hyperinsulinaemic euglycaemic clamp test was conducted in the Endocrinology Research Center in 2015 and showed an M-index of 3,56 mg/kg/min., which corresponds to moderately expressed IR (normal value is >6 , low is 4–6 and expressed is <2). Hormonal testing revealed the following: leptin, 5,3 ng/ml (1,1–27,6); TTH, {3,1 [EN] Please expand the abbreviation} 1,4 $\mu\text{units}/\text{ml}$ (0,4–4,0); progesterone, 1,0 nmol/l (10,6–89,1); testosterone, 2,9 nmol (0,5–2,6); androstenedione, 22,1 nmol/l (1,0–11,5); dehydroepiandrosterone, 15,1 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (1,0–11,7); estradiol, 175 nmol/l (77–277); prolactin, 196 $\mu\text{units}/\text{ml}$ (40–670) and intact parathormone, 1,7 pmol/l (1,3–6,8).

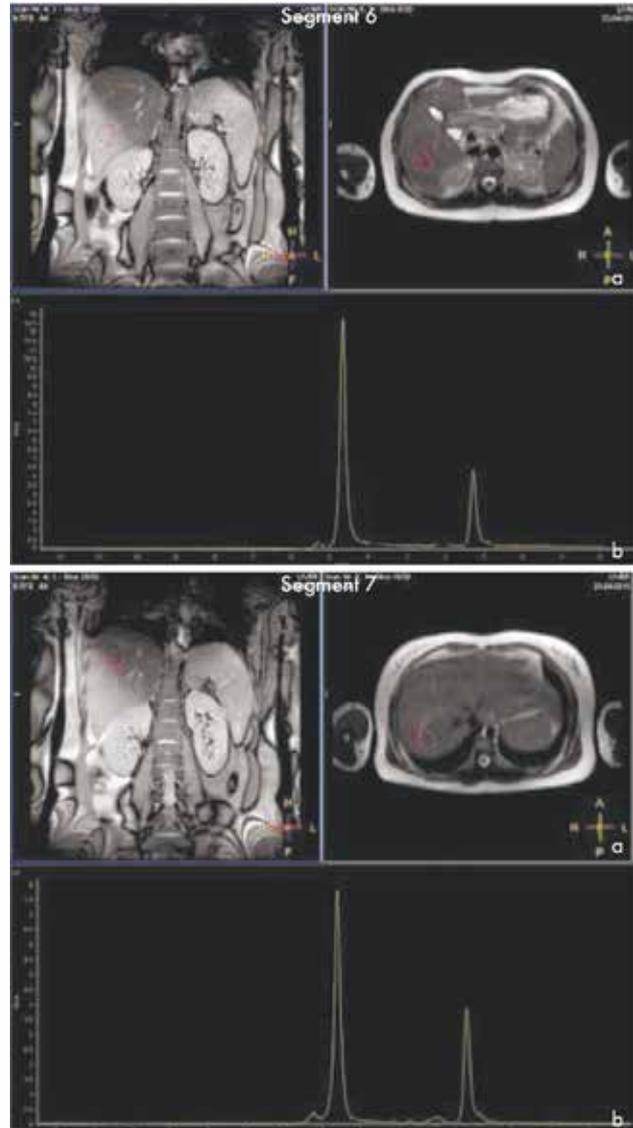


Figure 3. Time-resolved {3,2 [EN] Please check the spelt out abbreviation} spectroscopy of liver segments 6 and 7 in patient A. a) Positioning of the volume to perform spectroscopy in the frontal and axial scans; b) MR-spectrum, high peaks of water (4,7 parts per million) and fat (1,3 parts per million) are observed

The genealogy of the family of patient A is summarized in Fig. 4. The father of patient A was 56 years old and had been diagnosed with the following: diabetes mellitus at the age of 54 years, for which he was on insulin therapy with satisfactory control, arterial hypertension, coronary disease (exertional angina), rheumatoid arthritis since the age of 30, gout and haemorrhoids. The father's cousin, a 54-year-old woman, had dyslipidaemia (with predominant increase in triglycerides at 26 mmol/l), coronary disease (angina of effort, functional class 3, with a history of acute myocardial infarctions in 2009 and 2012), aortal atherosclerosis (aortal stenosis of atherosclerotic origin but not hemodynamically significant), hypertrophy of the left ventricle of the heart, pancreonecrosis (2007), diabetes mellitus (fasting glucose level, 7,3 mmol/l) since 2014 and hyperuricaemia.

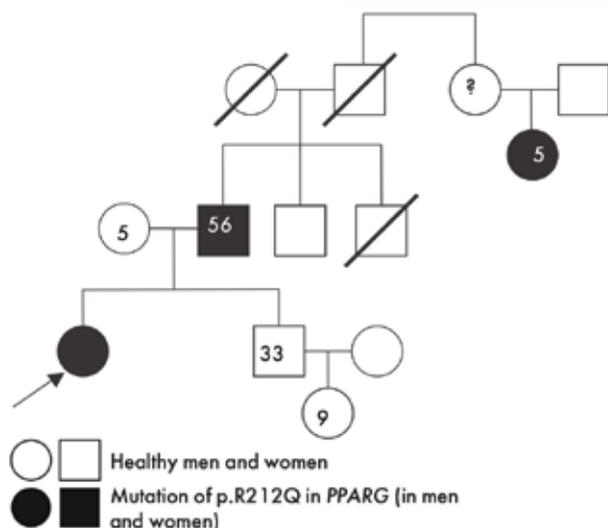


Figure 4. The genealogic tree of the family of patient A

The patient was suspected of having FPLD given the characteristic history, family history and examination findings. Particular relevance was given to the redistribution of subcutaneous fat in a partial lipodystrophy pattern, presence of acanthosis nigricans and history of polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, IR, impaired glucose tolerance, hypertension and dyslipidaemia with predominant hypertriglyceridaemia from a young age.

Genetic Tests

Genomic DNA was isolated from peripheral leukocytes using standard techniques. For the proband, the genetic analysis was conducted with the method of massively parallel sequencing (Ion Torrent platform), using the Custom Ion Ampliseq panel with primers for multiplex amplification of *ZMPSTE24*, *LMNA*, *BSCL2*, *PLIN1*, *PTRF*, *LMNB2*, *POLD1*, *AKT2*, *CIDEC*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PSM B8*, *CAV1*, *PPP1R3A*, and *AGPAT2*. Bioinformatic processing of the sequencing data was performed with the ANNOVAR software package (<http://annovar.openbioinformatics.org/>). Molecular genetic analysis of the *PPARG* fragment with the proband's relatives was conducted with the Sanger sequencing method using the ABI Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems, USA). As the reference sequence of the coding area for *PPARG*, we used Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) reference NM_015869.4. Mutations were indicated in accordance with previously published recommendations [5]. All family members who underwent genetic testing gave their written informed consent.

A heterozygous adenine – guanine transition in position 635 of *PPARG* was revealed in the proband (c.635G>A), which caused a substitution of arginine for glutamine in position 212 (p.R212Q). Similar mutations were present in the patient's father and his cousin, whereas a wild-type sequence of this fragment was present in two healthy relatives of the patient (her mother and brother). Because substitution of p.R212Q has not yet been described, we performed analysis with ANNOVAR, which

revealed that the mutation of p.R212Q was pathogenic. Arginine in position 212 was shown to be in the conservative DNA binding domain of the receptor; moreover, this amino acid residue was shown to be highly conservative and possible in all vertebrate.

Medical Treatment and Dynamic Observation

In the treatment of patients with familial lipodystrophies, strict anti-atherogenic diets, such as the Mediterranean diet, play a significant role. Therefore, a low-calorie diet was recommended, with tight restriction of animal fats and simple carbohydrates but with ample dietary fibre. The patient was also recommended to perform regular aerobic and anaerobic exercise [6]. Despite progress in understanding the aetiology and pathogenesis of FPLD, only symptomatic therapy is possible because etiotropic treatment is currently impossible. In 2013, the US Food and Drug Administration approved the use of metreleptin for the pathogenetic treatment of generalized lipodystrophies; however, the safety and efficacy of leptin in treating FPLD is still open to dispute, with the results of clinical trials still awaited. We know that the main causes of death in patients with lipodystrophies are diabetes mellitus, recurrent acute pancreatitis due to expressed hypertriglyceridemia, liver cirrhosis caused by long-standing liver steatosis and the effects of vascular atherosclerosis; consequently, treatment needs to be directed at prevention and treatment of these metabolic complications [7].

Since May 2012, patient A has been treated with metformin at a daily dose of 1000 mg. This has effectively reduced her HOMA-IR index to 3,5 and led to a glycated haemoglobin level of 4,8%. To date, thiazolidinediones (PPAR γ -receptor agonists) are the only targeted medications available to treat diabetes mellitus that results from FPLD. Should the impaired carbohydrate metabolism progress to diabetes mellitus, thiazolidinediones in combination with metformin will be the glucose-reducing drugs of choice.

At follow-up in the endocrinology clinic in 2015, which was 2 years after starting permanent treatment with fenofibrate, significantly improved lipid metabolism was seen compared with her earlier figures of 2012: total cholesterol 4,36 mmol/l, triglycerides 4,43 mmol/l, low-density lipoprotein cholesterol 2,66 mmol/l and HDL cholesterol 0,81 mmol/l. We continued the courses of liver protecting therapy and fenofibrate because moderate elevations of alanine transaminase (64 U/l) and aspartate aminotransferase (42 U/l) were noted. The hepatic transaminases were subsequently controlled, the uric acid level normalized to 307 μ mol/l and the urolithiasis went into remission. Although the patient has tried several antihypertensives, bisoprolol (2,5 mg/d) has achieved the best control, producing a blood pressure of 120/80 mmHg and a heart rate <90 beats/min. Other antihypertension drugs produced excessive reductions in blood pressure without reducing her heart rate, even in low doses.

Discussion

In this case, the patient was diagnosed with a variant of the Dunnigan-Köbberling (type 3 FPLD), which could be associated with a high degree of probability to the heterozygote mutation in *PPARG*. This gene encodes the peroxisome proliferator-activated receptor, type γ (*PPAR γ*) protein, which is required for fatty tissue to be differentiated *in vivo* and *in vitro* [8]. According to expert consensus, the total prevalence rate of the Dunnigan-Köbberling syndrome (types 2 and 3 FPLD) is 1 case per 1 million population [7]; however, the true prevalence will only be known by establishing an international register of hereditary lipodystrophies, and it is not unlikely that many cases will remain undiagnosed due to the low degree of specialist awareness.

The defect in *PPARG* accompanying MS was first described by Barroso et al. [9] in 1999 in 2 of 85 unrelated patients with severe IR. A mutation of p.V290M was found in a female patient aged 15 years with primary amenorrhea, hirsutism, acanthosis nigricans and hyperinsulinaemia. By the age of 17, the patient also developed type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension, which was controlled by treatment with beta-blockers. Mutation of p.P467L was revealed in another female patient with IR, type 2 diabetes mellitus and hypertension from the age of 20 years. The same mutation was also revealed in her 30-year-old son, who had diabetes mellitus and hypertension from a young age. All revealed mutations were heterozygote transitions. In 2003, Savage et al. [10] conducted a detailed study of the characteristics of the first patients with *PPARG* mutations and discovered a phenotype of partial lipodystrophy that was missed during routine examination but with clinical manifestations that were characteristic of FPLD. After discovering the association of *PPARG* with lipodystrophy, this syndrome was designated a type 3 FPLD (MIM#604367).

To raise the diagnostic accuracy, particularly when examining males, it is necessary to use supplementary methods to measure the amount of fatty tissue, such as MRI or total body densitometry. In recent MRI studies, the difference in distribution of subcutaneous fat of the limbs has been quantified for patients with types 2 and 3 FPLD, with evidence that subcutaneous fat loss (lipodystrophy) was much lower in patients with type 3 FPLD [11].

In 2002, Hegele et al. [12] described a family in Canada in which all four members had FPLD. However, because they showed no mutation of *LMNA*, the authors decided to check *PPARG*. They discovered a heterozygous mutation, p.F388L, located in exon 5 that produced a change in the ligand-binding zone of the receptor. In the same year, Agarwal and Garg [13] discovered a heterozygous mutation of p.R425C in *PPARG* in a woman with FPLD. Interestingly, four healthy relatives did not have the mutation.

In 2006, Francis G.A., et al. [14] described another family with type 3 FPLD. The mother had typical loss of subcutaneous fat in her limbs, although there were no areas of lipohypertrophy; she had diabetes mellitus with

expressed IR, severe hypertriglyceridaemia and recurrent pancreatitis, while her teenage daughter had normal distribution of subcutaneous fat, yet, the tests revealed hyperinsulinaemia and dyslipidaemia in her. The disease was caused by nonsense-mutation Y355X in *PPARG*, which resulted in the formation of unstable protein with negative transcription without dominant negative activity in relation to the wild-type receptor.

In 2007, Ludtke et al. [15] discovered another heterozygous mutation of *PPARG* (C190S) in three patients from a family with clinical findings of partial lipodystrophy. The mutation was located in the DNA binding domain, and the mutant protein had a much lower ability to activate a reporter gene than the wild-type *PPAR- γ* , even when rosiglitazone was administered. No dominant negative activity was revealed, and no mutation was discovered in the healthy family members or in 124 members of a control group. Also in 2007, Monajemi et al. [4] reported a heterozygous mutation of *PPARG* in a 31-year-old female patient with FPLD. From her early childhood, she had developed lipodystrophy, diabetes mellitus, IR and hypertriglyceridaemia, which had resulted in secondary pancreatitis. Heterozygous transition of p.R194W in the conservative DNA binding receptor domain was discovered during examination in comparison with 100 healthy controls. The *in vitro* test of the mutant protein revealed that p.R194W could not bind DNA and did not have transcription activity. The authors concluded that mutation of p.R194W prevented DNA binding because of haploinsufficiency and clinically resulted in type 3 FPLD.

In 2011, Visser et al. [11] conducted an interesting study. After analyzing the databases of three clinics (5,221 individuals), 24 patients with diabetes mellitus and signs of IR were selected. Here IR was defined as the use of ≥ 100 Units of insulin per day and a body mass index of ≤ 27 kg/m². Of those patients, five had clinical manifestations of lipodystrophy, and the diagnosis was confirmed in two who had a mutation in *LMNA* and one who had a heterozygous mutation in *PPARG* (p.Y151C). The functional tests showed a protein with a p.Y151C mutation that violated the binding ability of DNA, and thus, reduced the transcription activity compared with that with wild-type *PPAR γ* . No dominant negative activity was revealed.

Comparing our results to those in the literature suggests that the clinical manifestations of the disease in our patient and her relatives fit the type 3 FPLD pattern. The new *PPARG* mutation was probably causative.

Information on funding and on the conflict of interests

The study was conducted under a research program supported with a Russian Science Foundation grant (project #14-35-00026). The study results are part of a thesis by E.L. Sorkina on «Hereditary Lipodystrophies: Clinical, Hormonal, and Molecular and Genetic Characteristics». ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Diabetes mellitus», №18 (3), 2015 г., стр. 99–105.

Применение терипаратида для лечения тяжелого остеопороза с множественными переломами



Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я.
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Переломы при остеопорозе представляют собой крайне неблагоприятное осложнение заболевания и нередко могут иметь, что особенно ярко проявляется при переломах бедра, катастрофические последствия в пожилом возрасте. Терипаратид является принципиально новым по механизму действия анаболическим средством лечения остеопороза, который улучшает МПК, снижает риск вертебральных и невертебральных переломов, уменьшает болевой синдром и повышает физическую активность. Мы представляем описание двух клинических случаев эффективного применения терипаратида у пациентов с тяжелым остеопорозом с множественными переломами, получавших ранее длительное лечение антирезорбтивными препаратами.

Переломы при остеопорозе представляют собой крайне неблагоприятное осложнение заболевания и нередко могут иметь, что особенно ярко проявляется при переломах бедра, катастрофические последствия в пожилом возрасте. Несмотря на огромные успехи, достигнутые в выявлении и лечении лиц с остеопорозом, само заболевание и связанные с ним переломы остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения.

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) является общепризнанным фактором, предсказывающим высокий риск будущего перелома (ВОЗ, 1994). Но в то же время много других факторов также участвует в прогнозировании риска переломов у человека, в том числе возраст, раса, пол, наличие предшествующего перелома, использование глюкокортикоидов, предрасположенность к падениям.

По данным Klotzbuecher и соавт. риск повторного остеопоротического перелома позвонка повышается по крайней мере в 4 раза [1], а риск повторного перелома бедра по исследо-

ванию Kanis и соавт. удваивается [2]. Но несмотря на то что наличие одного остеопоротического перелома в несколько раз предрасполагает к его повторению, только одна треть всех переломов позвонков, выявленных при рентгенографии, оказывается в центре медицинского внимания [3].

В последние годы наблюдается прорыв в разработке новых лекарственных препаратов для лечения остеопороза. Практически все препараты для лечения остеопороза относятся к группе антирезорбтивных, т.е. они подавляют процессы разрушения костной ткани, при этом процессы построения новой кости не только не стимулируются, но даже, наоборот, имеют тенденцию к замедлению, что возможно отражается в сравнительном повышении частоты атипичных переломов бедра и остеонекроза нижней челюсти при длительном лечении. Рекомбинантный человеческий паратгормон (ПТГ 1–34) (Форстео) является сравнительно новым дополнением к арсеналу антиостеопоротических препаратов с принципиально отличающимся анаболическим механизмом

действия [4], эффективность которого мы продемонстрируем на примере двух клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациентка П., 71 год, обратилась с жалобами на боли в костях, грудном и поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при движениях, трудности при ходьбе.

При осмотре: рост 156 см (потеря в росте с молодости – 9 см), вес 58 кг, ИМТ=23,8.

Из анамнеза известно, что менопауза наступила в 47 лет, глюкокортикостероиды не получала, эпизодов плохого питания или синдрома мальабсорбции в течение жизни не было, молочные продукты не ограничивает. С возраста 62 лет перенесла множественные переломы, произошедшие при минимальной травме: в 62 года – перелом левой лучевой кости, с 64 по 67 лет – компрессионные переломы Th₁₁ и L₁, в 68 лет – перелом шейки левого бедра (эндопротезирование), в 69 лет – Th₉ и L₃, в 70 лет – Th₁₂ и перелом лонной и седалищной костей справа. Среди сопутствующих заболеваний

примечательны хронический тромбоз флебит, состояние после тромбоза легочной артерии в возрасте 63 лет, гипертоническая болезнь 3 ст., дислипидемия IIa, мочекаменная болезнь вне обострения.

Диагноз остеопороза установлен в возрасте 64 лет, когда после первого перелома позвонка проведена денситометрия, показавшая снижение МПК по Т-критерию в позвонках до -4,4 SD (табл. 1). 10-летний риск переломов по FRAX на момент диагностики заболевания составил 25% для всех переломов и 6,9% для переломов бедра. В течение двух лет получала алендронат, далее в течение двух лет пероральную форму ибандроната, затем проведены три последовательных инфузии золедроновой кислоты. В периоды обострения болей в костях или после переломов позвонков получала интраназально кальцитонин лосося. Все это время в качестве комплексного

лечения остеопороза принимала комбинированные препараты кальция и витамина Д.

В связи с сохранением низкой МПК, значимым снижением СТХ на фоне 7-летнего лечения бисфосфонатами и, несмотря на это, произошедшими новыми тяжелыми низкоэнергетическими переломами, принято решение о назначении терипаратида (Форстео) по 20 мкг ежедневно подкожно, которое проводилось в течение года. Переносимость лечения была очень хорошая, нежелательных явлений пациентка не отмечала. Несмотря на отсутствие медицинского образования, благодаря подробной инструкции и форме выпуска препарата в виде шприц-ручки, ею также сразу была освоена техника инъекции препарата Терипаратида. С учетом недостаточных уровней 25(OH)D в крови проводилась их коррекция приемом масляного раствора колекальци-

ферола 25 000 МЕ в неделю в течение 6 недель с поддержанием уровней приемов 15 000 МЕ в неделю, также ежедневно принимались комбинированные препараты карбоната кальция (500 мг) и витамина Д (200–400 МЕ).

Основными результатами лечения пациентки терипаратидом стало отсутствие новых переломов, уменьшение болей в спине. У нее повысилась физическая активность: стала ходить без трости, ежедневно гулять без сопровождения не менее 1 часа в день.

При проведении денситометрии отмечено повышение МПК в позвонках +8% (до -3,7 SD), в бедре +3% (-1,9 SD). Остеокальцин повысился на +215% и немного увеличился С-терминальный телопептид коллагена I типа (СТХ) +145%, что отражает активацию костного обмена под действием терипаратида (табл. 2).

Дальнейшее лечение терипаратидом пациентки не смогло быть про-

Таблица 1. Денситометрическое исследование пациентки П. при первичной диагностике остеопороза в возрасте 64 лет

Область исследования	BMD, г/см ²	T-критерий, SD	Z-критерий, SD
L ₁	0,629	-4,2	-3,0
L ₂	0,683	-4,3	-3,1
L ₃	0,674	-4,4	-3,2
L ₄	0,643	-4,6	-3,5
Total	0,658	-4,4	-3,2

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей крови пациентки П. исходно и на фоне антиостеопоротического лечения

Параметр	64 года	66 лет Алендронат	68 лет Ибандронат	71 года Золедронат	72 года Терипаратид	Референсные значения, единицы измерения
Кальций общий	2,48	2,29	2,33	2,22	2,37	2,15–2,55 ммоль/л
Фосфор	0,9	0,9	1,0	1,0	1,1	0,87–1,45 ммоль/л
Креатинин	70	64	69	68	65	44,0–80,0 мкмоль/л
Щелочная фосфатаза	194,7	204,2	158,8	156,7	184	0–240 ЕД/л
25ОНD ₃	–	–	18,6	19,5	26,8	Целевое значение от 30 нг/мл
Бета-кросс Лапс (СТх)	0,37	0,22	0,11	0,03	0,05	0,01–0,28 нг/мл
Остеокальцин	15,8	20,9	14,4	9,9	21,3	11–43 нг/мл
МПК:						
L ₁ –L ₄	-4,4	-4,1	-4,3	-4,0	-3,7	T-критерий, SD
Neck	-2,5	-2,3	2,6	-2,4	-2,2	T-критерий, SD
Total hip	-2,2	-2,2	-2,3	-2,0	-1,9	T-критерий, SD

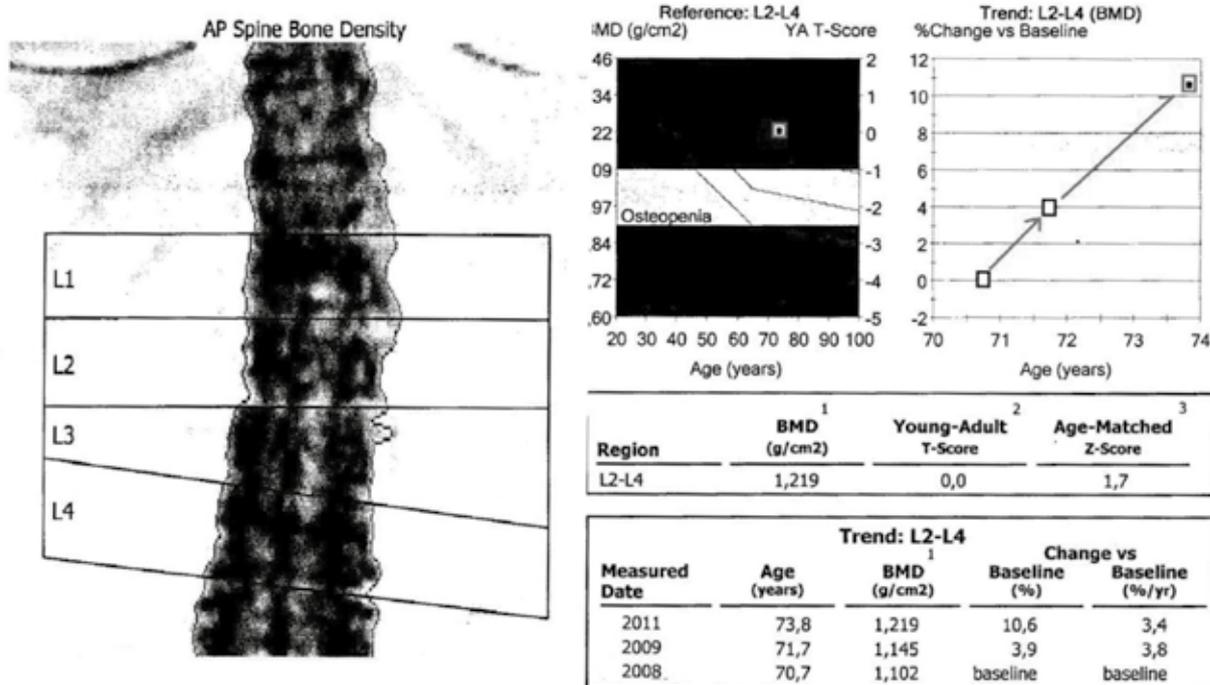


Рисунок 1. Динамика МПК пациентки М. на фоне лечения стронция ранелатом. Обращает на себя внимание повышение МПК выше возрастной нормы при прогрессировании компрессий и появлении новых клинически явных переломов позвонков грудного и поясничного отделов. Такое повышение может быть связано с усилением компрессий позвонков и приемом стронция, который имеет более высокий молекулярный вес, чем кальций, завывая тем самым МПК

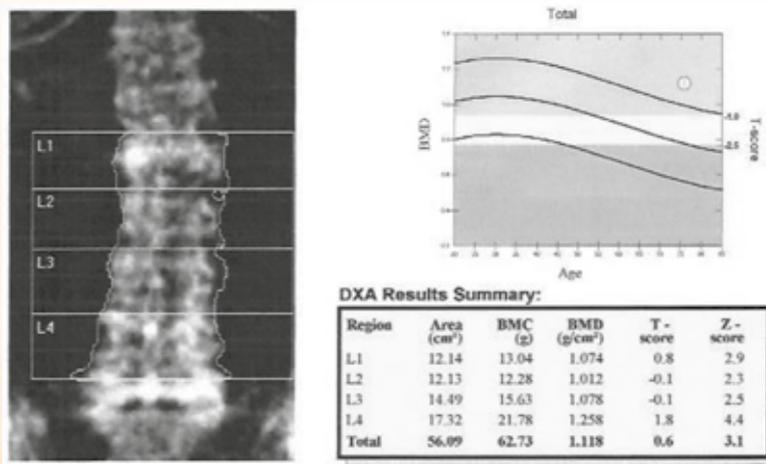


Рисунок 2. Результаты денситометрии пациентки М. после годичного лечения терипаратидом 20 мкг в сутки

должно ввиду материальных соображений, поэтому она была переведена на подкожные введения 60 мг деносу-маба 1 раз в 6 мес.

Клинический случай 2

Пациентка М., 74 года, обратилась на прием с жалобами на боли в позвоночнике, изменение фигуры (круглая спина, выступающий живот), снижение роста с молодости на 10 см. Из анамнеза стало известно, что боли в спине появились 7 лет назад. Снижение роста постепенное за последние восемь лет и связано со снижением

высоты тела и компрессионными переломами позвонков Th₆, Th₈, Th₁₀, Th₁₁, Th₁₂, L₁, L₂. В возрасте 72 лет перенесла перелом шейки правой плечевой кости. Менопауза с 48 лет.

Диагноз остеопороза установлен в возрасте 68 лет с выявлением снижения МПК в поясничном отделе до -3,0 SD по Т-критерию и до -2,7 в области бедренной кости. В течение года получала кальцитонин лосося 200 МЕ интраназально ежедневно, затем в течение 5 лет стронция ранелат 2 г ежедневно и препараты кальция и витамина Д. К лечению пациентка относилась от-

ветственно и все препараты принимала регулярно. На фоне длительного лечения стронция ранелатом отмечена выраженная положительная динамика по МПК до +1,7 SD по Т-критерию (рис. 1) и +1,0 в шейке бедра. В связи с достижением значений МПК в высоко нормальном диапазоне, диагноз остеопороза был снят и лечение отменено. Через месяц после отмены произошел новый вертебральный перелом L₃, что и послужило поводом для обращения за консультацией в Эндокринологический научный центр.

При обследовании был выявлен низкий уровень витамина Д (12,7 нг/мл), гипокальциемия, гипокальциурия с повышением ПТГ до 89 пг/мл, в связи с чем на первом этапе проведена коррекция кальций-фосфорного обмена назначением 1000 мг кальция в виде кальция карбоната +800 МЕ колекальциферола, с учетом возрастного снижения функции почек с СКФ 52 мл/мин. назначен альфакальцидол в дозе 0,5 мкг/сутки. Для оценки возможности продолжения и прогнозирования эффекта от дальнейшей антирезорбтивной терапии проведена оценка маркеров костного метаболизма, уровни которых были низкими: остеокальцин – 9,0 нг/мл (11–43),

СТХ – 0,01 нг/мл (0,01–0,28). С учетом полного подавления костного метаболизма эффективность дальнейшего применения антирезорбтивных препаратов была расценена как низкая, и пациентке назначен терипаратид (Форстео) 20 мкг ежедневно подкожно. Первая инъекция препарата была сделана под руководством медсестры, дальнейшие инъекции больная проводила самостоятельно. Длительность терапии терипаратидом составила 1 год. На фоне лечения новых переломов не было, при этом пациентка отметила повышение толерантности к физической нагрузке и значимое улучшение качества ногтей. Результат рентгенденситометрического исследования после лечения терипаратидом представлен на рис. 2. К сожалению, не представляется возможным судить об истинном изменении МПК ввиду длительного приема стронция в анамнезе (возможно естественное вымывание стронция из костей со временем и занижение значений МПК). Через год лечения терипаратидом переведена на ежегодные инфузии 5 мг золедроновой кислоты. Суммарно после назначения терипаратида новых переломов не было.

Обсуждение

Несмотря на большие достижения последних десятилетий в диагностике и лечении остеопороза, масштабы этой проблемы остаются огромными и значимыми как для пациентов, так и для здравоохранения и общества. Большой выбор препаратов антиостеопоротической терапии по существу не дает существенных различий в подходах лечения, так как принцип действия подавляющего большинства имеющихся в продаже лекарственных средств – подавление остеокластопосредованной резорбции костной ткани и только терипаратид (Форстео) является стимулятором костеобразования.

Эндогенный ПТГ синтезируется окологитовидными железами и играет важную роль в регуляции кальций-фосфорного обмена. Основной функцией гормона служит поддержание нормального уровня кальция в крови. Непрерывная секреция ПТГ, которая имеет место в первичной или вторичной гиперфункции паращитовидных желез, может приводить к активации резорбтивных процессов в кости и

мобилизации депонированных в ней запасов кальция. В то же время, периодическое введение ПТГ приводит к увеличению количества и активности остеобластов, ведущих к увеличению костной массы и улучшению скелетной архитектоники как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани [5, 6].

Остеобласты клетки, выстилающие костную поверхность («спящие или покоящиеся» остеобласты) и стромальные клетки костного мозга экспрессируют на своей поверхности рецепторы к ПТГ, и прерывистое повышение ПТГ в крови стимулирует эти клетки через модуляцию уровней цАМФ и цАМФ-зависимой протеинкиназы А. Рецептор к ПТГ также активирует протеинкиназу С-кальциевый регуляторный путь, стимулирующий пролиферацию мезенхимальных клеток в остеобласты [7].

Дополнительные механизмы передачи сигнала ПТГ включают интернализацию рецептора ПТГ и его связывание с импортинами, повышением его транслокации в ядро, где он может регулировать транскрипцию генов. Точный сигнальный путь, ответственный за анаболический эффект ПТГ не известен, но различные пути влияния ПТГ могут определять его дальнейшие анаболические и катаболические эффекты. Одним из объяснений анаболического действия терипаратида является подавление антагониста Wnt-Р – катенинового пути, склеростина, но вклад в анаболические эффекты терипаратида также вносят стимуляция регуляторных путей MAPK, фосфолипазы А и D и, таким образом, влияние на дифференцировку, пролиферацию и активность остеобластов, стимулирование дифференцировки и активации покоящихся клеток костной выстилки, увеличение продолжительности жизни остеобластов и остеоцитов путем ингибирования их апоптоза [5, 8]. Некоторые из этих эффектов опосредованы активацией других путей, таких как Runx2 или изменение синтеза и высвобождения паракринных медиаторов, включающих костные морфогенетические белки, трансформирующий фактор роста бета, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста фибробластов 2, интерлейкин 6 и др. [8].

Анаболическое действие терипара-

тида выражается в повышении МПК на 9,7% в позвонках и 2,8% в шейке бедра после 18 месяцев терапии, повышении преимущественно маркеров костеобразования, снижении риска возникновения новых переломов позвонков на 65% (на 84% при использовании комбинированного метода оценки переломов), появлении новых тяжелых или множественных переломов позвонков на 90–94% и внепозвоночных переломов на 53% [6, 9, 10, 11, 12, 13].

Согласно последнему консенсусу, изданному Международным фондом остеопороза (IOF) [14], неэффективное лечение характеризуется, по крайней мере, одним из перечисленных ниже пунктов:

За время лечения произошли два и более низкоэнергетических перелома.

На фоне лечения в двух последовательных измерениях отмечена потеря МПК на 4% в бедре и 5% в позвонках.

Не было снижения маркеров костной резорбции на 25% и более для антирезорбтивных препаратов или повышения маркеров костеобразования на 25% и более при применении анаболической терапии в сочетании с потерей МПК.

Подавление костного обмена при антирезорбтивной терапии связано с повышенным накоплением микроповреждений трабекул в костях, что было показано на животных моделях. Применение же терипаратида уменьшает накопление микроповреждений у пациентов, ранее получавших лечение алендронатом [15].

Применительно к представляемым нами пациенткам, с уверенностью можно констатировать факт неэффективности проводившегося антирезорбтивного лечения, в связи с непрекращающимся появлением новых тяжелых переломов. Вариантами решения неэффективности лечения могли бы служить замена на парентеральный бисфосфонат или на препарат с другим механизмом антирезорбтивного действия (ингибирование RANKL), при этом выбор варианта действия у пациентки М. был сужен до единственного последнего варианта. Но относительно низкие уровни маркера костной резорбции (СТХ) свидетельствовали о хорошем подавлении этого процесса в костях, таким образом, весьма сомнительное поло-

жительное влияние на МПК и переломы при дальнейшем подавлении, что и послужило обоснованием назначения пациенткам анаболической терапии [14].

Перед назначением терипаратида проводилась оценка и коррекция кальций-фосфорного обмена, так как дефицит кальция и витамина Д могут снизить эффективность лечения, а стойкое повышение ПТГ в рамках вторичного гиперпаратиреоза даже полностью ему противодействовать [16]. Проведение ежедневных самостоятельных инъекций препарата не составило особых сложностей нашим пациенткам даже при отсутствии медицинского образования у них или их родственников, что может объясняться удобной формой выпуска терипаратида в виде предварительно заполненной одноразовой шприц-ручки, предельно ясной иллюстрированной инструкцией, возможностью использования различных по длине и диаметру одноразовых иглоочек, применяющихся в т.ч. в инсулиновых шприц-ручках. Приверженность к ле-

чению была высокой. Максимальная длительность лечения терипаратидом ограничена 24 месяцами, но уже после трех месяцев лечения отмечается положительное влияние на МПК и риск переломов [13].

Наши пациентки получали годовой курс лечения, на фоне которого они отметили выраженные клинические улучшения в виде повышения физической активности, снижения выраженности болевого синдрома без проявления каких-либо нежелательных явлений. Лабораторно-инструментальные исследования показали активацию костного обмена, прирост МПК. Как на фоне применения терипаратида, так и на фоне лечения после него ни у одной из пациенток новых переломов не наблюдалось.

Исследования показали, что совместное использование бисфосфонатов снижает анаболический эффект терипаратида. В некоторых исследованиях было также показано, что применение терипаратида после бисфосфонатов может отражаться на снижении прироста МПК, так как из-за действия

бисфосфонатов активация костного обмена происходит в более поздние сроки [17]. При этом, наиболее выгодно назначение антирезорбтивных препаратов после курса лечения терипаратидом, что связано с обратимостью действия препарата и снижением набранной МПК после отмены терипаратида, тогда как продолжение терапии антирезорбтивными средствами способствует дальнейшему повышению костной плотности.

Заключение

Терипаратид по механизму действия принципиально отличается от антирезорбтивных препаратов и стронция ранелата и является анаболическим средством лечения остеопороза, которое улучшает МПК, снижает риск вертебральных и невертебральных переломов, снижает проявления болевого синдрома и повышает физические возможности даже у пациентов с тяжелым остеопорозом с множественными переломами, получавших ранее длительное лечение антирезорбтивными препаратами. ■

Список литературы

1. Klotzuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B., et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000; 15:721–39.
2. Kanis J.A., Johnell O., De Laet C., et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004; 35:375–82.
3. Cooper C., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res.* 1992; 7:221–7.
4. Lindsay R., Nieves J., Formica C., et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997; 350:550–5.
5. Neuprez A., Reginster J.Y. Bone-forming agents in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin End Met.* 2008; 22:869–83.
6. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения. // *Остеопороз и остеопатии.* 2013. №2. С. 32–40.
7. Migliaccio S., Brama M., Malavolta N. Management of glucocorticoids-induced osteoporosis: role of teriparatide. *Ther Clin Risk Manag.* 2009; 5:305–10.
8. Jilka R.L. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007; 40:1434–46.
9. Лесняк О.М. Российский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза. // *Современная ревматология.* 2013. №3. С. 76–78.
10. Рожинская Л.Я., Арапова С.Д., Дзеранова Л.К., Молитвослова Н.Н., Ильин А.В., Сазонова Н.И., Чернова Т.О., Шишкина А., Дедов И.И., Беневоленская Л.И., Никитинская О.А., Короткова Т.А., Торопцова Н.В., Смирнов А.В., Демин Н.В., Николенко К., Брижань Л.К., Цибина Л.В. Исследование эффективности и безопасности терапии терипаратидом (Форстео) в течение 1 года при постменопаузальном остеопорозе. // *Остеопороз и остеопатии.* 2006. Т. 2. №2. С. 6–12.
11. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.Y., Hodsman A.B., Eriksen E.F., Ish-Shalom S., Genant H.K., Wang O., Mitlak B.H.: Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Engl J. Medicine* 2001 Vol. 35. Pp. 1434–1441.
12. Prevrhal S., Kregg J.H., Chen P., Genant H., Black D.M.: Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. // *Current Medical Research Opinion*, 2009, Vol. 25. Pp. 921–928.
13. Marcus R., Wang O., Satterwhite J., Mitlak B.: The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. // *J. Bone Mineral Research.* 2003 Vol. 18. Pp. 18–23.
14. Diez-Perez A., Adachi J.D., Agnusdei D., Bilezikian J.P., Compston J.E., Cummings S.R., Eastell R., Eriksen E.F., Gonzalez-Macias J., Liberman U.A., Wahl D.A., Seeman E., Kanis J.A., Cooper C.; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Dec; 23 (12): 2769–74. doi: 10.1007/s00198-012-2093-8.
15. Dobnig H., Stepan J.J., Burr D.B., Li J., Michalska D., Sipsos A., et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Min Metab. J Bone Miner Res.* 2009 Dec; 24 (12): 1998–2006. doi: 10.1359/jbmr.090527.
16. Holick M.F., Siris E.S., Binkley N., et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3215–24.
17. Obermayer-Pietsch B.M., Marin F., McCloskey E.V., Hadji P., Farrerons J., Boonen S., Aurdan M., Barker C., Anastasilakis A.D., Fraser W.D., Nickelsen T.: Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorbative treatment. // *JBMR*, 2008, Vol. 23. Pp. 1591–1600.

Впервые опубликовано в «Научно-практическом медицинском журнале», №1, 2014 г., стр. 3–7.

Назальная ликворея как осложнение АКТГ –секретирующей макроаденомы гипофиза у пациентки с морбидным ожирением



Петрова Д.В., Дзеранова Л.К., Григорьев А.Ю.,
Иващенко О.В., Лапшина А.М., Воронцов А.В.
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, г. Москва

Болезнь Иценко–Кушинга (БИК) – это многосимптомное прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, обусловленное опухолью гипофиза, продуцирующей избыточное количество АКТГ. В большинстве случаев (80–85%) причиной развития болезни является кортикотрофная микроаденома гипофиза (располагающаяся внутри турецкого седла, размерами 3–10 мм, реже определяются множественные микроаденомы) и только в 15% случаев встречается гиперплазия кортикотрофов или макроаденома гипофиза, распространяющаяся за пределы турецкого седла [1–2]. При этом макроаденомы при БИК чаще распространяются супраселлярно (до 10%), инфраселлярный рост опухоли встречается сравнительно редко (до 5%).

При стертой клинической картине на первое место могут выступать симптомы, обусловленные развитием «масс-эффекта» опухоли при ее распространении на окружающие гипофиз структуры. Супраселлярный рост приводит к компрессии хиазмы зрительных нервов, что проявляется ограничением полей зрения, инфраселлярный рост – к разрушению дна турецкого седла и развитию назальной ликвореи. Назальная ликворея (НЛ) – истечение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из субарахноидального пространства головного мозга в полость носа вследствие дефектов в костях основания черепа и твердой мозговой оболочке (ТМО). Опасность ликвореи заключается в том, что в результате разгерметизации полости черепа и возникновения сообщения с окружающей средой, возможно проникновение патогенных микроорганизмов в полость черепа с развитием таких угрожающих жизни больного состояний, как менингит, менингоэнцефалит, вентикулит. Среди угрожающих жизни осложнений при БИК лидируют инфекционные и сердечно-сосудистые, обусловленные длительным течением самого гиперкортицизма. Но в случае раз-

вития НЛ при экспансии опухоли в сфеноидальный синус с разрушением дна турецкого седла возникает непосредственная угроза жизни пациента. В данной статье представлен пример больной с морбидным ожирением и отсутствием специфических клинических проявлений гиперкортицизма, у которой диагноз БИК был поставлен по результатам лабораторно-инструментального обследования, проведенного по поводу развития спонтанной НЛ. В связи с представленным клиническим случаем оговорены необходимые методы первоначального скрининга для своевременного выявления гиперкортицизма и обращено пристальное внимание на возможность развития такого угрожающего жизни осложнения, как НЛ у пациентов с БИК при легком течении самого гиперкортицизма.

До настоящего времени болезнь Иценко–Кушинга (БИК) остается одним из самых тяжелых прогрессирующих нейроэндокринных заболеваний. Согласно многоцентровому ретроспективному исследованию Mission, среди причин смерти у больных с БИК лидируют тяжелая инфекция или сепсис, обусловленные вторичным иммунодефицитом, и сердечно-

сосудистые осложнения (инфаркт, инсульт). Именно эти осложнения считаются наиболее опасными, и поэтому им уделяется более пристальное внимание в практическом ведении пациентов. Но в случае формирования макроаденомы гипофиза повышается риск развития осложнений, связанных с экспансивным ростом или инвазией опухоли в окружающие гипофиз структуры, – вторичный гипопитуитаризм, компрессия хиазмы зрительных нервов, повышение внутричерепного давления, паралич черепно-мозговых нервов и др. неврологические нарушения. Одним из таких осложнений является ринорея (или назальная ликворея (НЛ)), возникающая при распространении опухоли в сфеноидальный синус и разрушении дна турецкого седла. При этом у пациента может быть легкая форма течения гиперкортицизма.

По происхождению различают травматическую и нетравматическую ликворею. Травматическая, в свою очередь, делится на акцидентную (вследствие черепно-мозговой травмы) и ятрогенную. Нетравматическая ликворея может быть связана с объемными образованиями головного мозга, врожденной патологией или

возникает без установленной причины (идиопатическая). Некоторые авторы относят к спонтанной назальной ликворее (СНЛ) все случаи нетравматической НЛ. Согласно такой классификации, СНЛ делится на первичную (идиопатическую), при которой причину НЛ выявить не удается, и вторичную, при которой к образованию ликворной фистулы приводит определенная патология. СНЛ в 55% случаев проявляется на фоне нормального внутричерепного давления (ВЧД) и в 45% – на фоне повышенного ВЧД (при опухолях, гидроцефалии, внутричерепной гипертензии). До настоящего времени нет четких данных о распространенности СНЛ. Средний возраст больных СНЛ, по данным авторов [3], составляет 49,6 года, а индекс массы тела – 35,9 кг/м². СНЛ встречается чаще у женщин среднего возраста (81%), страдающих ожирением (94%) [4]. Соотношение мужчин и женщин среди больных СНЛ составляет, по разным данным [3], от 1:1 до 1:2,6. НЛ при нормальном ВЧД может быть обусловлена различными причинами: в 90% случаев врожденными дефектами основания черепа, в оставшихся 10% – опухолями (такими как остеома лобной/решетчатой кости, назофарингеальная (юношеская) ангиофиброма, назофарингеальная карцинома), инфекциями (менингит, сифилис, туберкулез), при синдроме «пустого» турецкого седла и др. Ряд авторов [5, 6] указывают на связь СНЛ с наследственными заболеваниями, наличием менингоцеле, фокальной атрофией обонятельных нервов в области ситовидной пластинки. Однако в целом этиология СНЛ до сих пор остается недостаточно изученной.

По данным литературы, макроаденомы гипофиза наиболее часто встречаются в структуре неактивных опухолей гипофиза (НОГ). При таких опухолях ликворея встречается до 3% случаев. Частота же развития НЛ при АКТГ-секретирующих макроаденомах гипофиза неизвестна. В представленном клиническом наблюдении описан случай развития СНЛ у пациентки с АКТГ-секретирующей макроаденомой гипофиза.

Больная Б., 30 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ с жалобами на прозрачные жидкие выделения из

носа при наклоне головы, головные боли, нарушение менструального цикла, избыточную массу тела, периодически повышение артериального давления до 140/80 мм рт.ст. Из анамнеза известно, что нарушение менструального цикла по типу опсоолигоменореи появилось около 5 лет назад. При лабораторном обследовании по месту жительства – кортизол крови – 381 нмоль/л, глюкоза крови – 4,4 ммоль/л, инсулин 25,1 мкЕд/мл (N 2,7–10,4), индекс НОМА = 4,9 (N менее 3,4). Выделения из носа при наклоне головы стала отмечать в течение последних 6 месяцев. По результатам МРТ головного мозга выявлено объемное образование sellarной области размерами 23×26×24 мм с четкими неровными контурами, образование распространялось интраселлярно с деструкцией дна турецкого седла (рис. 1).

При гормональном анализе крови отмечено повышение АКТГ до 154 пг/мл (N менее 46).

По результатам дообследования на базе ФГБУ ЭНЦ: АКТГ 92,1 пг/мл (N 7–66), кортизол 573,9 нмоль/л (N 123–626), ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона – кортизол 84 нмоль/л (N менее 50 нмоль/л), что подтвердило наличие эндогенного гиперкортицизма. Пациентка консультирована нейрохирургом ФГБУ ЭНЦ – диагностирована НЛ, в связи с чем больной было показано проведение срочного нейрохирургического вмешательства. С целью обследования и подготовки к оперативному лечению пациентка поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ.

При объективном осмотре у пациентки с подтвержденным гиперкортицизмом не наблюдалось характерных специфических клинических проявлений и жалоб. Обращало на себя внимание только нарушение менструального цикла по типу аменореи и наличие морбидного ожирения (ИМТ 46,88).

За время подготовки к оперативному лечению проведен гормональный анализ крови – отмечено значительное повышение АКТГ крови утром до 116,9 пг/мл (N 7,0–66,0) и вечером до 120,3 пг/мл (N 0,0–30,0), кортизол утром – 710,3 нмоль/л (N 123,0–626,0), кортизол вечером –

621,6 нмоль/л (N 46,0–270,0), анализ свободного кортизола в суточной моче – 1273,6 нмоль/сут. (60,0–413,0). Таким образом, был подтвержден АКТГ-зависимый гиперкортицизм. С помощью проведения большой пробы с дексаметазоном (кортизол крови снизился с 654 нмоль/л до 64,74 нмоль/л) был поставлен диагноз – болезнь Иценко-Кушинга. Ввиду отсутствия показаний селективный забор крови из каменистых синусов не проводился.

Пациентке проведено оперативное лечение – трансназальная аденоэктомия. Визуализировалась опухоль кремового цвета, мягкой консистенции, которая разрушала дно турецкого седла и росла интраселлярно. После удаления опухоли отмечалось развитие ликвореи из области диафрагмы. Операция была завершена пластикой турецкого седла. По данным иммуногистологического заключения выявлена базофильная аденома гипофиза с положительной иммуноэкспрессией АКТГ в опухолевых клетках.

При контрольном лабораторном обследовании через 2 недели АКТГ крови – 43 пг/мл (N менее 46), кортизол – 141 нмоль/л (N 138–635), у пациентки появились жалобы на сильную тошноту, слабость, утомляемость, головную боль, которые были расценены как признаки надпочечниковой недостаточности – инициирована заместительная терапия глюкокортикоидами с положительным эффектом. В послеоперационном периоде НЛ не наблюдалось.

Особенность описанного клинического наблюдения состоит в том, что БИК была подтверждена только после развития опасного для жизни осложнения – НЛ.

Вопрос своевременной диагностики и лечения гиперкортицизма является одной из приоритетных и наиболее сложных клинических проблем в эндокринологии. При наличии характерных жалоб и определенной клинической симптоматики необходимо заподозрить у пациента гиперкортицизм. Трудности в своевременной клинической диагностике гиперкортицизма заключаются в том, что ни одна из жалоб не является основополагающей, так как клиническая картина у каждого пациента

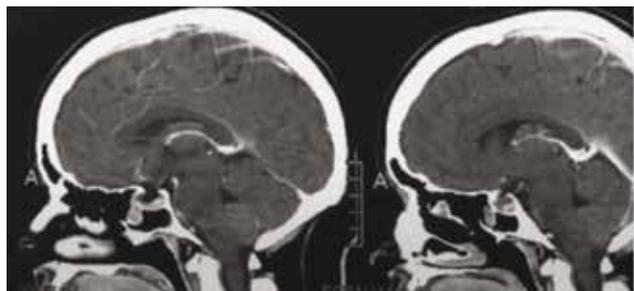


Рисунок 1а. МРТ больной Б. Сагиттальный срез

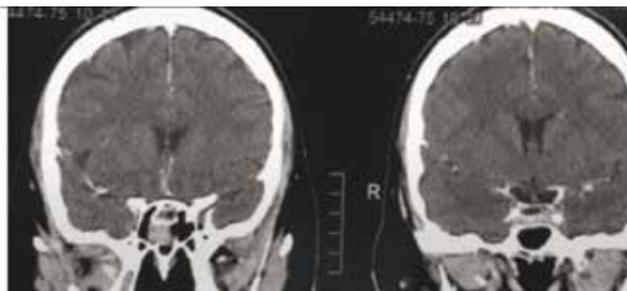


Рисунок 1б. МРТ больной Б. Фронтальный срез

отличается не только многообразием симптомов, но и различной степенью их выраженности. При слабой выраженности симптомов дифференциальная диагностика, в первую очередь, проводится между функциональным гиперкортицизмом. В нашем клиническом случае дифференциальный диагноз проводился между БИК и метаболическим синдромом, протекающим с морбидным ожирением, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью и гиперлипидемией. У больной Б. наблюдались такие неспецифические клинические проявления, как ожирение, умеренная артериальная гипертензия и нарушение менструального цикла по типу аменореи. Обращало внимание отсутствие характерного перераспределения подкожно-жировой клетчатки, здоровая кожа и волосы,



Рисунок 2. Внешний вид больной Б.



отсутствии не только остеопороза, но и остеопении по данным рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и лучевой кости. Таким образом, у пациентки не было специфических клинических признаков БИК, и на основании клинической картины поставить диагноз болезни Иценко-Кушинга не представлялось возможным, поэтому основными в диагностике стали результаты гормональных исследований, функциональных проб и методов топической диагностики. В реальной клинической практике чаще встречаются ситуации, когда присутствуют известные характерные для БИК внешние признаки и симптомы, но они не всегда связываются с гиперкортицизмом. Пациенты длительное время наблюдаются у различных специалистов: терапевт, кардиолог, гинеколог, психоневролог и др., получают часто безуспешное симптоматическое лечение по поводу артериальной гипер-

тензии, нарушения менструального цикла, сахарного диабета, депрессии и т.д. Поздняя диагностика приводит к тяжелым осложнениям, связанным с длительно существующим гиперкортицизмом. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что диагностический поиск надо проводить при любых сочетаниях признаков и симптомов, свойственных гиперкортицизму, а также он абсолютно необходим среди пациентов с «высоким риском»: молодые пациенты с заболеваниями и состояниями, необычными для возраста (гипертензия, остеопороз, сахарный диабет 2 типа, плохое заживление ран), пациенты с множественными прогрессирующими нарушениями: ожирение (или быстрая прибавка массы тела) в сочетании с общей и мышечной слабостью, легкое образование синяков, матронизм, стрии >1 см и т.д., дети с задержкой роста и увеличением массы тела, пациенты с инсиденталомией надпочечников [7, 8, 9].

Но в представленном клиническом случае больную неоднократно обследовали на предмет наличия гиперкортицизма, однако были использованы методы с низкой диагностической информативностью – случайное определение уровня кортизола в сыворотке крови. Для первоначального скрининга рекомендуются следующие тесты: определение уровня свободного кортизола в суточной моче, определение уровня свободного кортизола в слюне, собранной пациентом в вечернее время, или ночной подавляющий тест с дексаметазоном (определение уровня кортизола в крови после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23.00) [10]. Более того, для подтверждения диагноза эндогенного гиперкортицизма, как правило, необходимо проведение двух тестов: определение свободного кортизола в слюне в 23.00 и малая проба с дексаметазоном. Однако ни один из них не проводился.

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость

своевременного проведения информативных тестов первоначального скрининга у больных «высокого риска» с неспецифическими клиническими проявлениями, что позволяет не только избежать инвалидизирующих осложнений, обусловленных непосредственно хронической гиперсекрецией кортикостероидов, но и осложнений, связанных с экспансией опухоли, в частности такого угрожающего жизни, как НЛ. При условии правильной тактики первоначального скрининга можно было избежать развития у данной пациентки ликвореи и уменьшить объем оперативного лечения, а вместе с тем и риск послеоперационных осложнений. Таким образом, в клинической практике необходимо помнить о том, что хоть и в небольшом проценте случаев, но БИК может быть обусловлена наличием АКТП-продуцирующей макроаденомы гипофиза с инвазивным ростом и нести риск развития ряда осложнений, обусловленных поражением окружающих гипофиз структур, из которых самым опасным является ликворея.

Необходимо отметить, что в данном случае непосредственной причиной развития ликвореи послужила деструкция дна турецкого седла опухолью, но независимо от этого у больной имелся также ряд возможных предрасполагающих факторов к развитию СНЛ.

Итак, по данным литературы, среди общепризнанных этиологических факторов СНЛ, таких как врожденные дефекты основания черепа, гиперпневматизированный клиновидный синус, синдром «пустого» турецкого седла, присутствует и ожирение. Предрасполагающими факторами для развития рецидива СНЛ считаются возраст старше 45 лет, женский пол, ожирение III–IV степени, гипертоническая болезнь, хронические заболевания верхних дыхательных путей.

В данном контексте хотелось бы кратко представить и другие предрасполагающие факторы развития СНЛ. В 66% случаев, по данным авторов [11], причиной СКВ было заболевание соединительной ткани. Например, синдром Марфана, при котором наблюдается истончение твердой мозговой оболочки, гиперподвижность суставов, отслойка сетчатки в

результате генетического нарушения синтеза микротрубочек экстраклеточного матрикса. Также в качестве причин СНЛ называют врожденные дефекты ситовидной пластинки, задних стенок лобной, решетчатой и клиновидной пазух, девиацию гребня решетчатой кости. Наличие пахионовых грануляций вдоль ситовидной пластинки также может приводить к спонтанному истечению ЦСЖ из полости носа. У взрослых одним из самых распространенных факторов развития СНЛ является синдром «пустого» турецкого седла (СПТС), представленный интраселлярным арахноидоцеле, которое смещает гипофиз к задней стенке клиновидной пазухи, в результате чего формируется дефект основания седла и возникает НЛ через образовавшуюся фистулу в стенке пазухи. В литературе нет однозначного мнения относительно изменения ВЧД при спонтанной ликворее (СЛ). Некоторые авторы [12] считают, что ВЧД снижается или остается неизменным при данной патологии. Другие исследователи выделяют повышение ВЧД как независимый фактор развития СНЛ. Однако в исследованиях тех и других авторов большинство пациентов были женского пола (около 81,3%) и страдали ожирением (около 90%), у всех при КТ был выявлен синдром частично или полностью «пустого» седла. По некоторым литературным данным [13, 14], СНЛ считается проявлением или осложнением доброкачественной внутричерепной гипертензии (ДВГ). ДВГ (синоним – «псевдоопухоль мозга») – синдром, характеризующийся повышенным ВЧД при отсутствии клинических, лабораторных и нейровизуализационных признаков патологии мозга. ДВГ – редкое заболевание, часто ассоциировано с ожирением и женским полом. Некоторые авторы [15, 16] считают ожирение фактором риска для развития ДВГ, поскольку избыточная масса тела вызывает повышение интраабдоминального и интракраниального давления. При этом может нарушаться венозный отток, что приводит к развитию ДВГ. Таким образом, патогенез СНЛ сложен и многообразен. Чаще всего, СНЛ обусловлена сочетанием множества факторов, часть из которых до сих пор

остается неизвестной. Значимую роль в этиологии и патогенезе заболевания могут играть состояния, сопровождающиеся повышением ВЧД, остеопорозом, нарушениями свертывающей системы крови.

Таким образом, у больной Б. имелись независимые от наличия опухоли факторы риска развития СНЛ – женский пол, морбидное ожирение и артериальная гипертензия.

Итак, БИК является тяжелым хроническим заболеванием среди лиц трудоспособного возраста, смертность от которого при отсутствии своевременного и адекватного лечения превышает таковую в общей популяции. Известно, что летальному исходу при БИК способствуют острые сердечно-сосудистые осложнения, выраженные эндокринно-обменные нарушения, неспецифические инфекционные заболевания, являющиеся непосредственно следствием длительно текущего гиперкортицизма. Однако в 10–15% случаев БИК могут встречаться макроаденомы гипофиза, при интраселлярном росте которых имеется риск развития СНЛ. В таком случае возникает непосредственная угроза жизни пациента еще до развития специфических клинических проявлений и осложнений гиперкортицизма. В данной статье приведен клинический пример больной с отсутствием специфических клинических проявлений и осложнений гиперкортицизма, у которой развилась СНЛ в связи с деструктивным ростом макроаденомы гипофиза. В клинической практике необходимо помнить не только о риске развития тяжелых осложнений гиперкортицизма у пациентов с БИК, но и не исключать вероятность наличия макроаденомы гипофиза, несущей потенциальный риск НЛ, особенно у пациентов с уже имеющимися факторами риска – женский пол, возраст старше 45 лет, морбидное ожирение, артериальная гипертензия, заболевания соединительной ткани, врожденные дефекты черепа, синдром «пустого» турецкого седла, состояния, сопровождающиеся повышением ВЧД, остеопорозом, дефектами свертывающей системы крови.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в журнале «Ожирение и метаболизм», №4, 2014 г., стр. 57–61.

Диабетическая полинейропатия: клинические, неврологическое и нейрофизиологические проявления. Обоснованность раннего начала патогенетической терапии



Кузина Л.А.

НПЦ «Институт неврологии им. Смагула Кайшибаева», г. Алматы

Диабетическая нейропатия предполагает большую группу состояний, которые так или иначе вовлекают различные структуры нервной системы: ЦНС, головного мозга, периферических нервов. Диабетическая нейропатия – это описательный термин, означающий доказуемую патологию нервной системы, субклиническую или очевидную клинически, которая наблюдается при сахарном диабете в отсутствие других причин ее развития (Конференция по проблемам диабетической невропатии, Сан-Антонио, 1988 год). То есть при отсутствии клинических проявлений мы не можем быть уверены в отсутствии у пациента диабетической нейропатии. Поэтому следует стремиться к тому, чтобы диагностировать осложнения на субклинической стадии, когда присутствует минимальное повреждение нервной ткани.

Если говорить о диабетической полинейропатии (ДПН), то предполагается принципиальное поражение периферических нервов, которое связано с прогрессирующей гибелью нервных волокон по различным механизмам (микрососудистые, потеря миелина, гибель тонких нервных волокон и т.д.), приводящее в целом к потере чувствительности и, в дальнейшем, развитию язв стоп. Нарушение чувствительности при ДПН преобладает, потеря двигательной активности встречается гораздо реже и позже по сравнению с нарушениями чувствительности.

Нейропатия развивается по следующим стадиям:

- N0 – отсутствие нейропатии. Таких пациентов очень мало.
- N1 – субклиническая нейропатия. Признаки нейропатии выявляются только при проведении нейрофизиологических исследований, в частности электронейромиография.
- N2 – стадия клинических проявлений.
- N3 – стадия осложнений.

Для врачей и пациентов наиболее благоприятно выявление изменений на стадии N1, чтобы минимизировать их количество к стадии N2. Следует стремиться к тому, чтобы не было вообще никаких осложнений, на сегодняшний день для этого имеются все воз-

можности, как диагностические, так и терапевтические.

ДПН может одинаково развиваться как при СД типа 1, так и при СД типа 2. При СД2 это осложнение развивается быстрее и встречается чаще, потому что врачи не знают точно момента, когда началось заболевание. Отдельные исследования (Shaw J.E., et al. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Textbook of Diabetic neuropathy // F.A. Gries et al (eds.). – Thieme, Stuttgart, New York, 2003) говорят о том, что при нарушении толерантности к углеводам при однократных повышении уровня глюкозы, уже можно говорить о нарушениях периферических не-

рвов. При этом клинически выявляются до 70% случаев, электромиографически – до 90%. В нашем институте в 2010 году проводилось исследование, которое включало проведение элеткронеуромиографии у пациентов с впервые установленным диагнозом СД 2 типа, в ходе которого субклинические проявления полинейропатии были выявлены у 83% пациентов. Распространенность стадий ДПН зависит от стажа СД (рис. 1). Чем меньше стаж СД, тем больше субклинических проявлений (до 75%), далее происходит постепенная гибель нервных волокон, пока их количество не достигнет определенного уровня (исследования утверждают, что гибель нервов должна составить 60%), чтобы проявились клинические симптомы. Поэтому важно диагностировать ДПН как можно раньше, это поможет максимально сохранить нервные волокна. Ближе к 10 годам заболевания СД до 80% пациентов СД2 имеют клинические проявления полинейропатии.

Одно из последних когортных исследований было проведено в Марокко по диагностике осложнений СД (Selih Z., Berraho M., Rhazi K.E. et al. Frequency, types and determinants of degenerative complications of type 2 diabetes in Morocco: «EpiDiaM» cohort inclusion data. // East Mediterr Health J. 2015 Sep 8; 21 (6): 448–50). В нем участвовали более 1000 пациентов с СД2 с длительностью заболевания от 2–14 лет. Были выявлены следующие осложнения:

- ретинопатия – 70%,
- кардиологические нарушения – 50%,
- полинейропатия – 45%.

Это относительно невысокие показатели, но, возможно, играют роль этнические и демографические данные исследуемой популяции – арабы и берберы.

Еще одно из последних исследований, проведенных в Италии, показывает диссоциацию между тем, что пациент ощущает и, со-

ответственно, на что он может пожаловаться, и тем, что выявляют невропатологи клинически (Salvotelli L., Stoico V., Perrone F. et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. J Diabetes Complications. 2015 Jul 2). В Вероне в течение 8 лет проводилась скрининговая программа, в ходе которой было обследовано около 3,5 тыс. пациентов. Осмотр проводился по Мичиганскому опроснику нейропатии, состоящему из двух частей: первая часть – вопросы пациенту по признакам нейропатии, вторая – неврологический осмотр. При этом каждый пациент осматривался двумя группами врачей, одна из которых использовала только анкету-опросник, а вторая проводила клиническое обследование состояния периферических нервов нижних конечностей. По результатам этого исследования было показано, что группа врачей, обследовавшая пациентов с помощью опросника, выявила признаки ДПН у 2,2% мужчин и у 5,2% женщин. А другая группа у этих же пациентов выявила признаки ДПН у 30,5% мужчин и у 30,8% женщин. То есть выявляемость различается в десять раз, что означает: врач не может ориентироваться только на то, что говорит или не говорит пациент, особенно в условиях ограниченного времени. А если учитывать, что при СД может развиваться и энцефалопатия, то такие пациенты не всегда могут критически осознать свои проявления. Поэтому врач-эндокринолог обязан владеть и навыками проведения неврологического осмотра, для адекватной оценки состояния нижних конечностей у пациента с СД2.

Чтобы понять суть и разнообразие ДПН, следует учитывать, что нерв – это совокупность различных нервных волокон. Двигательные, вегетативные, чувствительные нервы изолированно

встречаются крайне редко, чаще всего они присутствуют в пучках. В структуре одного нерва выделяют толстые миелинизированные волокна, которые ответственны за поверхностную и глубинную чувствительность; тонкие миелинизированные волокна, которые, ответвляясь, направляются к поверхности кожи и отвечают за развитие болевой симптоматики; вегетативные волокна регулируют в целом работу всего организма. Вовлечение каждой группы нервов вызывает разные формы поражений. Повреждение толстых миелинизированных волокон вызывает латентную, хроническую безболевою форму ДПН, которая длительно может не проявляться клинически, но считается одной из причин диабетической стопы, которая, в свою очередь, в 70% случаев является причиной нетравматических ампутаций, артропатий, деформаций свода стопы у пациентов с СД2. Если в процесс вовлекаются тонкие миелинизированные волокна, развиваются болевые формы ДПН, составляющие примерно 26% от всех ДПН. И не всегда эта боль ярко выражена или выражена настолько, чтобы пациент или врач обратили на нее внимание. При поражении вегетативных волокон развивается вегетативная автономная нейропатия, имеющая соматические проявления, такие как нарушения работы ЖКТ, нарушение распределения потливости и др. Наиболее опасны нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, скрытая ишемия миокарда с риском внезапной смерти. Скрытую ишемию миокарда можно выявить только при длительном ЭКГ-мониторинге, что проводится крайне редко среди эндокринологических пациентов.

Хроническая безболевая форма клинически проявляется нарушением температурной дифференциации, вибрационной, тактильной чувствительности, рефлекторными нарушениями

и т.д. При этом пациент никогда не жалуется на то, что у него снижена тактильная или вибрационная чувствительность. Это может выявить только врач, используя специальные методы. Обследование всех видов чувствительности пациента обязательно.

Другая ситуация при болевой форме (рис. 2). Боль может быть обжигающая, режущая, имеет характерную суточную динамику, усиливаясь в вечернее/ночное время, нарушая сон, вызывает дезадаптацию, депрессию, снижение качества жизни. Если на этом этапе, когда у пациента появилась боль, не подключить необходимые препараты, то у пациента может возникнуть и усилиться тревога «лечат что-то не то! Нет эффекта!». И пациент, как правило, начинает искать нетрадиционные пути, обращаясь к народным средствам, БАДам, которых сейчас рекламируется великое множество. Об этом тоже нужно говорить пациентам, что применение этих средств недопустим.

Схема патогенеза ДПН, как и всех осложнений СД, относительно проста (Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Алгоритмы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы // Лечащий врач. 1998. №2., рис. 3). В основе всего лежит уровень глюкозы и возможные пути утилизации глюкозы. Первый, когда содержание глюкозы в норме и организм способен с ним справиться. При втором, когда наблюдается превышение уровня глюкозы до определенного предела, подключается фермент транскеталаза и активируется альтернативный путь, который еще не относится к патологическому. Это пентозофосфатный шунт, утилизирующий глюкозу до углекислоты и воды. Если же этот порог длительно превышает, то в этом случае активируются все патологические альтернативные пути: гликирование белков, нарушение метаболизма жирных кислот, гексозаминовый путь и др. И в конечном итоге возникает оксидативный стресс, нарушение функции эндотелия, работы сосудов на микроциркуляторном уровне и функциональные изменения. Если при функциональных изменениях не подключить лекарственную терапию, то возникают морфологические изменения и развивается ДПН или другое осложнение СД.

При СД большую роль играет фено-

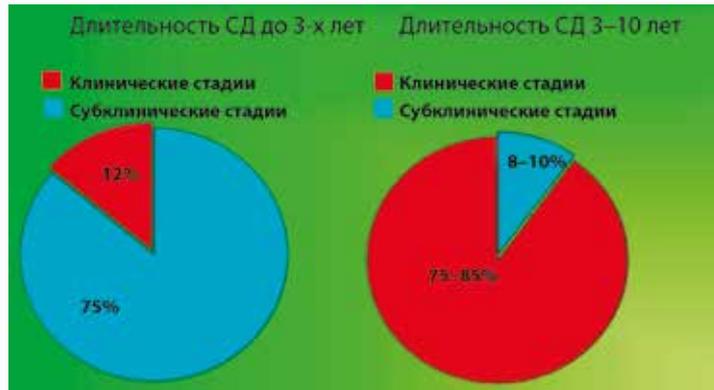


Рисунок 1. Стадии ДПН и стаж СД (2 типа)



Рисунок 2. Болевая форма ДПН

При ↑ уровня глюкозы – активация альтернативных путей



Рисунок 3.

Таблица 1. **Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI)**

А. Анамнез

Ответьте на следующие вопросы, отметив «да» или «нет» на основании своих обычных ощущений.

	Да	Нет
1. Бывает ли у вас ощущение онемения в ногах и стопах?		
2. Испытывали ли вы когда-либо жгучую боль в ногах или стопах?		
3. Ваши стопы очень чувствительны к прикосновению?		
4. У вас были судороги мышц ног или стоп?		
5. Вы отмечали когда-либо ощущение покалывания в ногах или стопах?		
6. Вызывает ли у вас болезненные ощущения прикосновение постельного белья или одеяла к коже?		
7. Когда вы входите в ванну или душ, можете определить холодная вода или горячая?		
8. Была ли у вас когда-либо незаживающая рана на коже стоп?		
9. Говорил ли вам когда-либо лечащий врач, что у вас диабетическая нейропатия?		
10. Ощущаете ли вы общую слабость большую часть времени?		
11. Усиливаются ли ваши симптомы в ночное время?		
12. Болят ли у вас ноги во время ходьбы?		
13. Вы чувствуете свои стопы во время ходьбы?		
14. Кожа ваших стоп настолько сухая, что появляются трещины?		
15. Были ли у вас ампутации нижних конечностей?		
Сумма баллов:		

В. Физикальное обследование

1. Внешний вид стоп			
Правая		Левая	
а. Нормальный Да 0 Нет 1		а. Нормальный Да 0 Нет 1	
b. Если нет, отметьте все нарушения, которые есть у пациента:		b. Если нет, отметьте все нарушения, которые есть у пациента:	
Правая	Левая	Правая	Левая
Деформации Сухая кожа, ороговелости Инфицирование Трещины Другое Укажите, какие именно изменения отмечаются, помимо перечисленных	Деформации Сухая кожа, ороговелости Инфицирование Трещины Другое Укажите, какие именно изменения отмечаются, помимо перечисленных	Деформации Сухая кожа, ороговелости Инфицирование Трещины Другое Укажите, какие именно изменения отмечаются, помимо перечисленных	Деформации Сухая кожа, ороговелости Инфицирование Трещины Другое Укажите, какие именно изменения отмечаются, помимо перечисленных
		Правая	Левая
2. Изъязвления		Нет 0 Есть 1	Нет 0 Есть 1
3. Ахиллов рефлекс		Вызывается 0 Вызывается при использовании приема Эндрассика 0,5 Отсутствует 1	Вызывается 0 Вызывается при использовании приема Эндрассика 0,5 Отсутствует 1
4. Вибрационная чувствительность в области большого пальца стопы		Нормальная 0 Снижена 0,5 Отсутствует 1	Нормальная 0 Снижена 0,5 Отсутствует 1
5. Тактильная чувствительность		Нормальная 0 Снижена 0,5 Отсутствует 1	Нормальная 0 Снижена 0,5 Отсутствует 1
Сумма баллов:			

Сумма баллов >2 позволяет заподозрить наличие ДПН. Специфичность – 95%, чувствительность – 80%. (E.L. Feldman, M.B. Broun, 1994)

мен метаболической памяти, то есть ранее существовавший уровень глюкозы даже при последующем снижении определяет риск развития осложнения. Вот почему важна максимально ранняя диагностика ДПН и своевременное начало патогенетической терапии.

При диагностике ДПН следует помнить о том, что это диагноз «исключения», требующий дифференциации всех других причин, которые могут также вызывать развитие полинейропатии. Однако в структуре пациентов с СД другие причины полинейропатии занимают не более 10%, остальные – 90% – это осложнение СД. Для диагностики субъективных и объективных признаков ДПН возможно применение Мичиганского опросника для скрининга полинейропатии (табл. 1), первая часть которого адаптирована для пациента, доступная для его понимания и представляющая собой опросник по его анамнезу. И вторая – предназначена для врача – опросник по физикальному обследованию. Наличие 2 баллов в каждой из частей позволяет заподозрить ДПН. Специфичность опросника по ДПН достаточно высока и составляет 95%, что означает процент ошибок не будет превышать 5%. А чувствительность метода составляет 80%. Это относительно простая шкала, которую можно применять в рутинной практике.

Оценка чувствительности тоже проста (рис. 4), несмотря на сложность неврологической диагностики. Достаточно определить стандартный монофиломент в нескольких точках на стопе. Можно использовать температурный валидированный инструмент TipTerm либо неврологический молоточек, или иголки Neurotips.

Вибрационная чувствительность определяется стандартизированным камертоном по двум-трем точкам на одной сто-



Рисунок 4. Оценка чувствительности

пе (обычно рекомендуют протестировать первый плюснефаланговый сустав и в области лодыжек).

Шкала нейропатического счета отражает нейропатическую симптоматику, суточную динамику и позволяет количественно выразить ощущения пациента (табл. 2). Также данная шкала может быть применена для оценки динамики болевого синдрома или при проведении клинических исследований.

Электронейромиография – это метод, позволяющий доклинически определить поражение периферических нервов. Первично вовлекаются сенсорные нервы, снижается проведение по чувствительным волокнам, затем снижается амплитуда, погибают аксоны чувствительных волокон, затем снижается скорость по моторным волокнам. Таким образом ухудшается состояние нерва. Чем длительнее заболевание СД и хуже коррекция гликемии, тем быстрее ухудшается чувствительность.

Для лечения ДПН при СД2 применяется принцип трехкомпонентной терапии, нацеленной на оптимизацию гликемического контроля, патогенетическую терапию и в случае боли – на симптоматическое лечение болевого синдрома. В основе терапии должно лежать изменение образа жизни; рациональное

питание, причем не только количественно, но и качественно, правильно приготовленное; регулярная физическая активность. Об этом каждый врач должен информировать пациентов.

В качестве патогенетической терапии диабетической полинейропатии доказана эффективность применения препаратов альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В.

Альфа-липоевая кислота влияет на механизмы альтернативного перерабатывания глюкозы, оказывая эффект на оксидативный стресс, соответственно уменьшая функциональные изменения периферических нервов и снижая, таким образом, вероятность развития ДПН.

Одно из проведенных исследований (Ziegler D.: Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review // Treat Endocrinol. 2004; 3: 173–89) показало, что благодаря многостороннему воздействию альфа-липоевая кислота может превентивно влиять на развитие и формирование ДПН, то есть воздействовать на субклинические воспалительные процессы, вызывающие образование большого количества свободных радикалов. Это подтверждает необходимость раннего применения патогене-

Таблица 2. Оценка позитивной симптоматики
Шкала нейропатического симптоматического счета (NSS) – Neurophaty Symptom Score, D. Ziegler

Вопросы к больному Ощущаете ли Вы:	Нет	Есть	Усиливается ночью
Покальвание	0	1	2
Жжение	0	1	2
Онемение	0	1	2
Нощую боль	0	1	2
Судороги	0	1	2
Раздражение в стопах и ногах при прикосновении к постельному белью (гиперестезию)	0	1	2
Сумма	баллов		

тической терапии, в частности, альфа-липоевой кислоты, как одного из компонентов патогенетического лечения при уже установленном СД2.

Рекомендуемая доза альфа-липоевой кислоты составляет 600 мг/сут. в течение 6–12 недель внутривенно/перорально ступенчато, начиная с инъекционной формы, продолжив прием перорально. Курс следует повторять по необходимости, в зависимости от коррекции сахара крови.

Бенфотиамин, активируя транскетолазу в клетках эндотелия, улучшает микроциркуляцию и увеличивает переработку глюкозы до 70%. Другой его механизм – влияние на альтернативные пути, уменьшая антиоксидантный стресс и последующие этапы процесса. Препараты бенфотиамина – Мильгамма композитум (комбинация с пиридоксином) и Мильгамма моно. Препарат Мильгамма композитум является оптимальной комбинацией нейротропных факторов: бенфотиамин активи-

рует транскетолазу, а пиридоксин подавляет избыточное образование конечных продуктов гликирования. Мильгамма-моно безопасен для длительного приема больших доз бенфотиамина, эффективно компенсирующий дефицит вит. В₁ у пациентов с СД2 и, блокирующего пути гликемического поражения, предотвращая развитие не только ДПН, но и других микро- и макровазкулярных осложнений.

То есть, применяя оба препарата, активируется транскетолаза, усиливается пентозофосфатный шунт и уменьшается развитие осложнений ДПН за счет других механизмов.

Несколько слов о симптоматической терапии боли. В данном случае применение НПВС неэффективно. Нужны препараты, непосредственно влияющие на нейропатические механизмы, то есть работу каналов, обеспечивающих болевую импульсацию, работу спинного мозга (таламическую импульсацию). И один из таких препаратов – габапентин, адъювантный анти-

конвульсант, применяемый при лечении нейропатической боли. Для достижения эффекта необходимо титровать дозу, начиная с субоптимальной дозы в 300–400 мг, преимущественно в вечернее время, перед сном для снижения проявлений центральных побочных эффектов, таких как сонливость и головокружение. Средняя терапевтическая доза составляет 900–1200 мг, которую следует делить на 2–3 приема. Для оценки эффективности препарата необходим прием максимальной переносимой дозы в течение не менее 2 недель, для чего пациента необходимо информировать об ожидании эффекта. И при отмене препарата это следует делать постепенно, не менее чем через 2–3 недели безболевого периода.

Комбинация всех компонентов, направленных на улучшение функционирования периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом, позволит максимально улучшить качество жизни и состояние здоровья у данного контингента больных. ■

Мильгамма® Моно 300

Бенфотиамин

Патогенетическая терапия осложнений диабета

- Предупреждает прогрессирование осложнений диабета.^{1,2,3}
- Блокирует четыре пути гипергликемического повреждения.^{4,5}
- Предотвращает развитие микро- и макроvascularной эндотелиальной дисфункции, вызванной повреждающим действием конечных продуктов избыточного гликирования (AGEs).¹
- Более высокий уровень биодоступности (выше в 5 раз) позволяет эффективно устранить дефицит витамина В1.⁶



1. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605. 2. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BENDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43:71-77, 2005. 3. Pan Xiang et al. Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*. 2010; 133: 1342-1351. 4. Barone Elena, Bellarmino Elena, Solimino Carmela, Ape U Alessandro, and Porta Massimo. Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio Chem*. 261(14): 9307-9313, 2006. 5. Hammes HP, Dill X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Newroth F, Hanrak D, Neumater M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003. 6. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, Gunder-Remy U, Gleiter CH. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate (Letter). *Eur J Clin Pharmacol* 52:319-320, 1997.

Представительство Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ
в Республике Казахстан и Средней Азии.
Тел./факс: 8 (727) 311-67-79 / 8 (727) 311-67-99

Регистрационное удостоверение
РК-ЛС-5 №018403 от 07 ноября 2011 г.
РК-ЛС-5 №121811 от 19 ноября 2015 г.

Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа



Елсукова О.С.^{1,2}, Никитина Е.А.¹, Журавлева О.Л.¹

¹ Кировская государственная медицинская академия, г. Киров

² Кировская клинической больницы №7, г. Киров

Изучено влияние коморбидности на течение СД 2 типа, путем обследования 184 пациентов, 66 мужчин и 118 женщин, в возрасте 60 [54; 64] лет, длительностью диабета 6,75 [5; 11] лет. Анализировали клинико-лабораторные показатели, используя критерии Манна-Уитни, отношения шансов, достоверным считали различия при $p < 0,05$. При изучении данной популяции установлена широкая распространенность осложнений диабета и сопутствующей патологии. Установлено, что коморбидность утяжеляет течение, ухудшает прогноз СД. Необходим индивидуальный подход к пациенту, реализующий принцип – лечить больного, а не болезнь.

Коморбидность – (лат. со – вместе, morbus – болезнь) сочетание двух и/или более заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента, вне зависимости от активности каждого из них [3, с. 8]. Для обозначения данного состояния в научной зарубежной литературе используются термины коморбидные заболевания (comorbid diseases), коморбидность (comorbidity), мультиморбидность (multimorbidity), в отечественных работах сочетанные, сопутствующие заболевания, ассоциирование состояния [2, с. 44].

Сахарный диабет (СД) – особое заболевание, на фоне которого в последние годы отмечается рост коморбидной патологии. Проявления сопутствующих заболеваний изменяются, искажаются клинической картиной осложнений диабета, что создает определенные трудности в диагностике. Известен факт, что заболевания внутренних органов влияют на течение и прогноз сахарного диабета, что требу-

ет особой тактики ведения таких пациентов [6, с. 96]. При этом выявленная сопутствующая патология входит в критерии исключения во многих научных исследованиях, поэтому особенности диагностики и лечения СД в сочетании с сопутствующими заболеваниями изучены недостаточно хорошо.

Цель исследования: изучить характер и роль коморбидной патологии в клинической картине и течении СД 2 типа.

Материалы и методы

В настоящей работе представлены результаты обследования 184 пациентов с СД 2 типа, 66 мужчин и 118 женщин, в возрасте 60 [54; 64] лет (от 22 до 81 года), длительностью диабета 6,75 [5; 11] лет, с выраженным абдоминальным распределением жировой клетчатки и декомпенсированным углеводным и липидным обменами. Сахароснижающую терапию до госпитализации среди исследуемых получали 83,1% (n=153), из них инсулин 11,1% (n=17), перораль-

ные сахароснижающие препараты 54,3% (n=83), комбинированную терапию 34,6% (n=53). При этом уровень HbA1c составил 9,5% [8, 2; 11].

Анализировались клинико-анамнестические, антропометрические (ОТ и ИМТ), гемодинамические (уровень САД и ДАД), биохимические (углеводный и липидный профиль, микроальбуминурия в утренней порции мочи, СКФ по MDRD) показатели.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc.). Результаты представлены в виде Me (Q25; Q75). Статистическую значимость определяли с помощью критерия Манна-Уитни и отношения шансов, статистически значимым считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе данной популяции выявлена макрососудистая патология в виде ИБС 27,1% (n=50), облитерирующего атеросклероза

сосудов нижних конечностей 35,3% (n=65), церебрального атеросклероза 44% (n=81). Среди микроангиопатических осложнений встречались диабетическая ретинопатия 37,5% (n=69), где непролиферативная стадия 65,2% (n=45), препролиферативная стадия 21,7% (n=15), пролиферативная стадия 13,1% (n=9), диабетическая нефропатия 37,5% (n=69), где стадия МАУ 26,6% (n=49), стадия протеинурии 9,8% (n=18), ХПН 1,1% (n=2). Наличие диабетической полинейропатии отмечались у 80,4% (n=184) пациентов. При этом в среднем у одного пациента диагностировано 3 осложнения [2; 4].

При изучении распространенности сопутствующих заболеваний в исследуемой популяции наиболее часто встречались гипертоническая болезнь 91% (n=167), неалкогольная жировая болезнь печени 32% (n=59), гипотиреоз 25,5% (n=47) и инфекция мочевых путей 17,9% (n=33).

При этом в среднем у одного пациента встречалось 3 [3; 4] сопутствующих заболевания.

При анализе популяции с ГБ отмечается увеличение риска микро- и макроангиопатических осложнений.

К тому же, в группе с ГБ риск развития полинейропатии нижних конечностей выше в 5,6 раза, чем в популяции без нее.

При изучении влияния гипотиреоза на углеводный обмен выявлено увеличение риска гипергликемии почти в 6 раз в условиях гипотиреоза, что свидетельствует о том, что гипотиреоз – дополнительный фактор декомпенсации СД. Также оценено влияние гипотиреоза на течение сосудистой патологии при СД, установлено, что наличие гипотиреоза повышает риск развития микрососудистых осложнений, а именно ДНФП в 2 раза и ОНМК в почти в 8 раз.

При изучении влияния ИМВП на течение СД выявлено, что наличие ИМВП – фактор декомпенсации СД, так как в популяции с этой патологией риск декомпенсации выше в почти в 3 раза, по сравнению с популяцией без ИМВП, что способствует увеличению риска развития осложнений – в 3 раза ДР и в 3,5 чаще ЦАС в этой популяции.

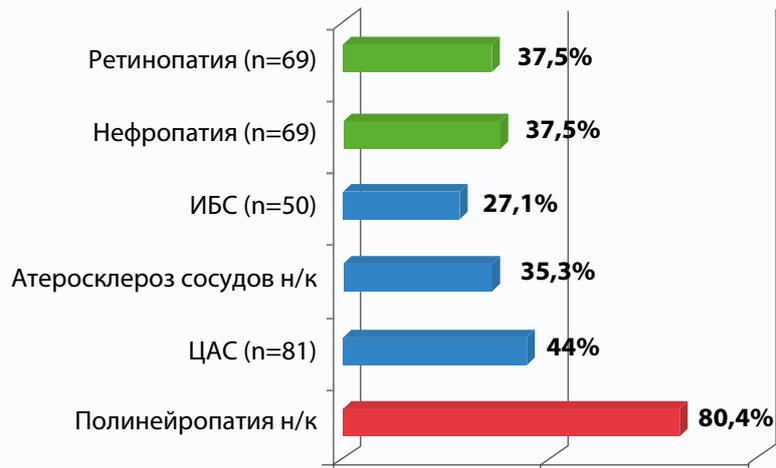


Рисунок 1. Распространенность осложнений СД 2 типа у исследуемых пациентов

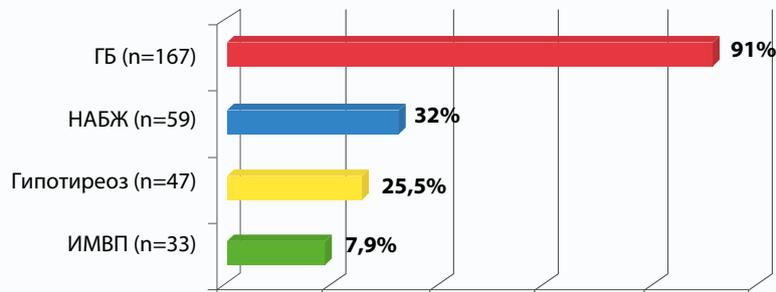


Рисунок 2. Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с СД 2 типа

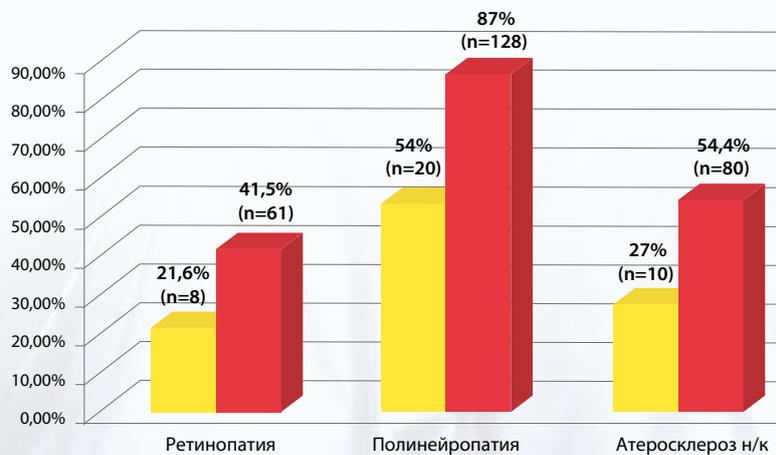


Рисунок 3. Влияние гипертонической болезни на течение СД 2 типа

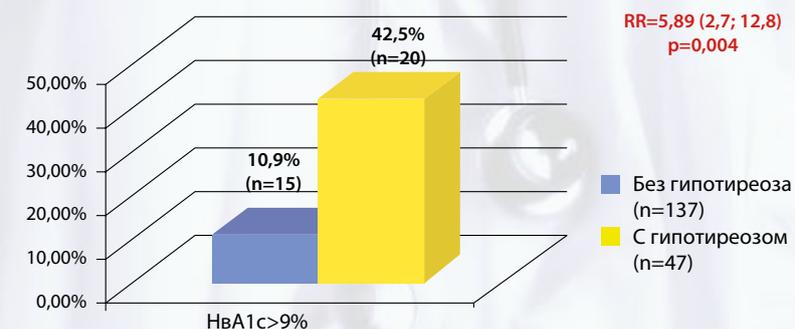


Рисунок 4. Влияние гипотиреоза на углеводный обмен

При изучении влияния НАЖБП на течение СД отмечается наиболее значимое влияние на липидный спектр: увеличение ТГ и снижение антиатерогенных ЛП, что является независимым фактором развития макрососудистых осложнений.

То есть у пациентов с СД, выявлено 3 [2; 4] осложнения диабета, 4 [3; 4] сопутствующих заболевания. Общий индекс коморбидности составил 6 [4; 8] заболеваний в среднем у каждого пациента. При этом каждый пациент в среднем принимал 4 [3; 6] лекарственных препаратов.

Обсуждение

Сахарный диабет – заболевание, характеризующееся не только гипергликемией, но и наличием разнообразных осложнений, среди которых ведущее место занимают макроангиопатические поражения атеросклеротического генеза. В связи с этим, основной причиной смерти у данных пациентов является возникновение сердечно-сосудистых катастроф. Так, у пациентов с СД 2 типа в 2–4 раза выше риск смерти от ИБС, в 6–10 раз выше риск развития инфаркта миокарда (ИМ), в 4–7 раз ишемического инсульта и в 3–4 раза чаще развивается недостаточность кровообращения [4, с. 5]. В нашем исследовании ИБС диагностирована у 27,1% пациентов, перенесенный ИМ в анамнезе отмечался у 14,7% пациентов, а нарушение мозгового кровообращения встречалось у 34,2% пациентов.

Не менее серьезными и распространенными являются микрососудистые осложнения СД 2 типа. Почти пятая часть пациентов с СД (17,63%) имеют проблемы со зрением. Большую часть из них (70–75%) составляют пациенты с различной степенью диабетической ретинопатии (ДР), меньшую (20–25%) – с осложненной диабетической катарактой, вторичной неоваскулярной глаукомой, хроническими заболеваниями краев век, синдромом «сухого» глаза и другими проблемами [8, с. 5]. По данным нашего исследования про-

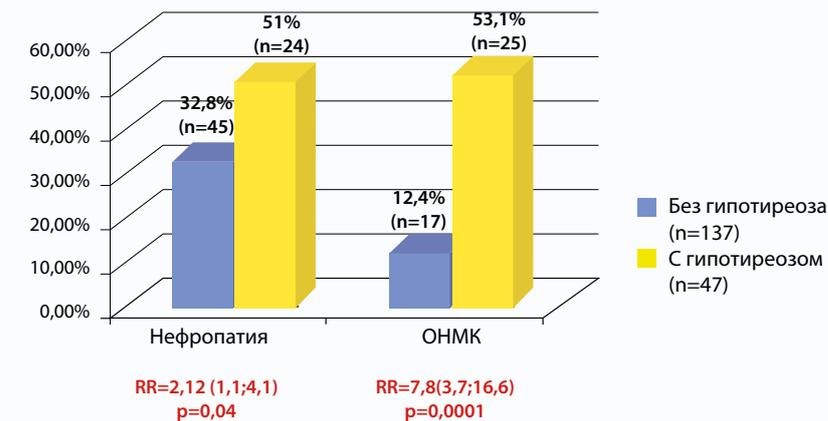


Рисунок 5. Влияние гипотиреоза на течение СД 2 типа

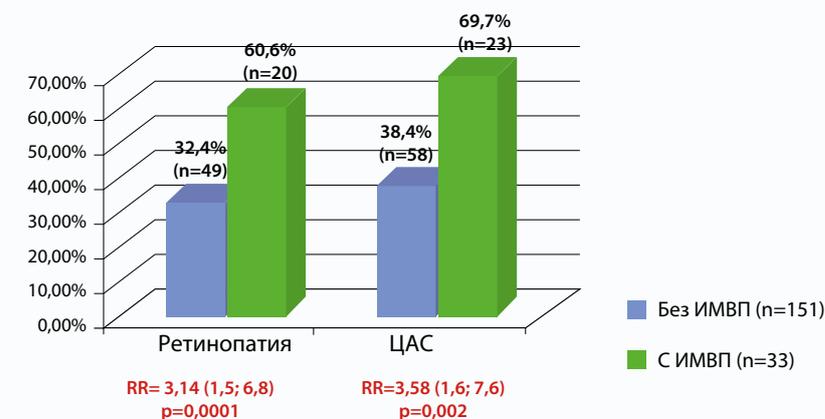


Рисунок 6. Влияние ИМВП на течение СД 2 типа

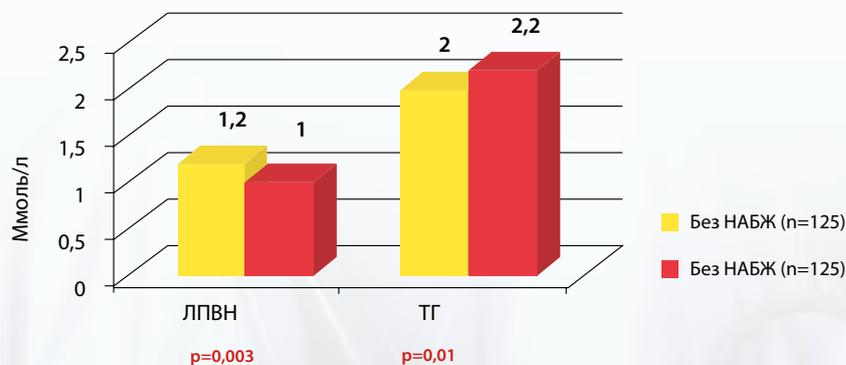


Рисунок 7. Влияние НАЖБ на течение СД 2 типа

двинутые стадии ретинопатии (препролиферативная, пролиферативная) были выявлены у 13% пациентов. Как известно, наличие поражения сосудов сетчатки является фактором риска ее отслойки, заметно снижает качество проводимой лекарственной терапии, снижает социальную активность пациентов.

При скрининге диабетической нефропатии (ДНФП) в 20 регионах РФ выявлено, что распространенность этого осложнения в разных районах варьирует, средняя частота

ДНФП составила 43% (20–50%) [8, с. 57]. Частота встречаемости поражения почек при СД в нашем исследовании составила 37,5%. ДНФП – дополнительный фактор прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, изменяет метаболизм лекарственных препаратов, снижая элиминацию их из кровотока, что зачастую требует пересмотра дозировок.

Поражение нервной системы при СД встречается с высоким постоянством и, по данным разных авторов, обнаруживается у

30%–90% пациентов СД. Диабетическая полинейропатия (ДН) является самым распространенным осложнением СД и проявляется поражением периферической и вегетативной нервной системы [1, с. 29]. По результатам нашего исследования, у 80,4% пациентов отмечается ДН нижних конечностей, являющаяся фактором риска развития синдрома диабетической стопы, предиктором автономной нейропатии, не исключая возможность гастропатии, влияющей на метаболизм и элиминацию ЛС.

СД и гипертоническая болезнь (ГБ) являются двумя взаимоотягочающими заболеваниями, поскольку они поражают общие органы-мишени. В связи с чем, ассоциация СД и АГ повышает риск ССЗ в 7 раз [11, с. 82]. Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при сочетании СД 2 типа и ГБ в значительной степени связано с патологическими изменениями со стороны сердца и сосудов, которые объединяются термином «ремоделирование» сердечно-сосудистой системы [10, с. 49]. В исследуемой популяции гипертоническая болезнь встречалась у 91% пациентов СД.

Выявлено влияние гипотиреоза на течение СД: его наличие повышает риск развития осложнений атеросклеротического генеза, та-

ких как инсульт, вследствие нарастания атерогенности липидов. В работах других авторов изучены дополнительные факторы риска сосудистых поражений при сочетании СД с гипотиреозом. К ним относят увеличение показателя тромбокрита, активацию кровяных пластинок, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени, которые способствуют повышению прокоагулянтной активности и усугубляют риск тромбообразования [9, с. 62].

Среди основных урологических осложнений при СД наиболее часто встречаются инфекции мочевых путей (ИМП), чему способствует длительная выраженная глюкозурия, ведущая к повреждению серозно-мукоидного слоя уротелия [7, с. 74]. По данным нашей работы ИМП отмечается у 17,9% пациентов СД. Установлено влияние ИМП на течение СД: ее наличие повышает риск развития церебрального атеросклероза и ретинопатии.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАБЖП) в настоящее время признана во всем мире распространенным хроническим заболеванием печени, которое может являться компонентом других заболеваний, таких как СД, ожи-

рение [5, с. 55]. В нашем исследовании НАБЖП диагностирована у 32% пациентов СД. Также было установлено, что у пациентов с поражением печени выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие нарушений в липидном обмене в виде повышения триглицеридов и снижения антиатерогенных липопротеидов, что подтверждается данными исследований других авторов [5, с. 55].

Выводы

Течение СД 2 типа характеризуется высокой распространенностью макро- и микрососудистых осложнений на фоне высокой частоты сопутствующих заболеваний.

Коморбидность – мощный фактор декомпенсации СД 2 типа, ухудшающий прогноз и увеличивающий риск полипрагмазии.

При лечении пациентов с коморбидной патологией возникает необходимость учета лекарственного взаимодействия и более тщательное изучение фармакокинетики назначенных лекарственных средств.

Необходим комплексный подход с учетом всей коморбидности, который ставит условие, что нужно лечить не болезнь, а больного. ■

Список литературы

1. Алифирова В.М., Цыренжапова Р.Б. Современные подходы в ранней диагностике диабетической нейропатии // Сибирский медицинский журнал. 2011. №4, вып. 2.
2. Белялов Ф.И. Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов // Вестник современной клинической медицины. 2010. №3, вып. 2.
3. Верткин А.Л. Коморбидность // Конспект врача. 2013. №13.
4. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета: механизмы действия и клиническая эффективность // Сахарный диабет. 2013. №1.
5. Кособаян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сахарный диабет. 2012. №56.
6. Курникова И.А. Оптимизация системного подхода в реабилитации больных сахарным диабетом с высокой коморбидностью // Международный эндокринологический журнал. 2010. №3.
7. Курбатов Д.Г., Дубский С.А. Симптоматика, диагностика и лечение острых воспалительных заболеваний почек у больных с сахарным диабетом // Урология. 2009. №4.
8. Липатов Д.В., Александрова В.К. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2014. №1.
9. Петрик Г.Г. Показатели метаболизма и гомеостаза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2011. №3.
10. Резник Л.А. Эффективность комбинированной антигипертензионной, гиполипидемической и антидиабетической терапии у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа // Научные ведомости. 2013. №18.
11. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 482 с.

Впервые опубликовано «Современная медицина: актуальные вопросы». Сборник статей по материалам XXXI международной научно-практической конференции. (14 мая 2014 г.)

Особенности сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2 во время месяца Рамадан



Касымалиева Р., Шалаханова З., Сеитматова Г.,
Баймагамбетов А., Ахментаева Д., Ташенева Б.
ММЦ «Private Clinic Almaty», г. Алматы

В настоящее время эффективность и качество оказания высокоспециализированной медицинской помощи все более зависят от характера взаимодействия врача с пациентом. Особенно если речь идет о хронических заболеваниях, в частности таких как сахарный диабет 2-го типа (СД2), требующих постоянного мониторинга и пожизненной терапии. Несмотря на перспективные достижения в области создания новых средств лечения и профилактики СД2, большинству пациентов не удается достичь целевых уровней компенсации заболевания, для профилактики связанных с этим заболеванием осложнений. Определяющим фактором в выборе сахароснижающих препаратов является индивидуализированный подход с учетом эффективности, безопасности, оптимального режима, кратности и способа их приема, определяющих приверженность к лечению.

Современная терапия СД2 предполагает не только нормализацию нарушенного углеводного обмена, но и максимальную направленность на снижение прогрессирования возможных осложнений. Применение таких подходов на практике стало возможным с развитием инновационного направления в диабетологии – инкретиновой терапии.

Главным отличием инновационных препаратов является принципиально новый механизм их действия. Это пептиды, имеющие сложную структуру и фармакокинетические свойства которых позволяют им осуществлять миметическое действие, то есть связываться со специфическими рецепторами глюкагоноподобно-

го пептида-1 (ГПП-1). Более 100 лет назад ученым были известны инкретины, однако создание препаратов стало возможным только с развитием биофармацевтики. Препараты на основе инкретинов обладают не только сахароснижающим эффектом, но и оказывают влияние на другие метаболические факторы: избыточную массу тела, инсулинорезистентность, нарушения углеводного и липидного обмена, артериальную гипертензию. Первый аналог ГПП-1 – лираглутид применяется один раз в сутки, независимо от приема пищи, титрация дозы осуществляется один или максимум два раза за весь период терапии, нет необходимости в дополнительном контроле сахара крови.

СД2 – очень сложное заболевание с учетом и патогенетических аспектов, и того, что человек должен научиться жить с ним. С другой стороны, такие препараты, как Виктоза, позволяют минимизировать неудобства, связанные с процессом лечения. Препарат Виктоза[®] является первым и единственным аналогом глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), который на 97% соответствует эндогенному человеческому ГПП-1. Аналогично естественному ГПП-1 препарат Виктоза[®] стимулирует высвобождение инсулина β-клетками только при высоком уровне глюкозы крови. Благодаря такому глюкозозависимому действию при применении препарата Виктоза[®] наблюдается низкая частота гипо-

гликемий. На снижение уровня глюкозы крови также оказывает влияние замедление опорожнения желудка при применении препарата Виктоза®. ГПП-1: вызывает глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина и глюкозозависимое подавление секреции глюкагона, что является механизмом защиты от развития гипогликемических состояний; вызывает снижение моторики желудка и всасывания глюкозы после еды, что является важным механизмом регуляции постпрандиальной гликемии; устраняет инсулинорезистентность периферических тканей и снижает продукцию глюкозы печенью; воздействует на ядра гипоталамуса, обеспечивая быстрое насыщение и снижение аппетита; оказывает благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, снижая артериальное давление, увеличивая сердечный выброс и улучшая коронарный кровоток.

И в этом отношении Виктоза (лираглутид) является исключительным препаратом, поскольку он влияет на все возможные механизмы патогенеза СД2. Виктоза позволяет достичь наиболее оптимального снижения гликированного гемоглобина (HbA1c) во всех группах пациентов в сопоставлении с препаратами сравнения, в том числе производными сульфонилмочевины. При этом сахароснижающее действие лираглутида наступает очень быстро, в течение ближайших дней от начала лечения, в отличие от ряда других препаратов (бигуаниды, глитазоны), начинающих оказывать терапевтический эффект только после длительного употребления. Кроме того, Виктоза способствует снижению веса, а также положительно влияет на уровень липидов, и это очень важный компонент действия данного препарата, учитывая, что огромное количество больных СД2 имеют избыточную массу тела или ожирение. Также

лираглутид унаследовал от ГПП-1 не только сахароснижающий эффект, но и кардиопротективные свойства. Сначала это было неожиданной находкой, но потом получило подтверждение в многочисленных исследованиях. В частности, отмечается достоверное снижение уровня систолического артериального давления (САД) у больных уже через одну неделю от начала лечения, причем вне зависимости от того, получал больной антигипертензивную терапию или нет. Снижение САД наряду с улучшением показателей гликемии без увеличения массы тела, а также положительное влияние препарата на сердечно-сосудистые маркеры свидетельствуют о высоком профиле безопасности препарата в отношении сердечно-сосудистых рисков. Основываясь на наших наблюдениях, можно сказать, что назначать этот препарат желательно на ранних этапах течения СД2. Результаты исследований LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes свидетельствуют о том, что применение препарата Виктоза® 1 раз в день в комбинации с метформином и/или препаратами сульфонилмочевины, позволяет большему числу пациентов достигнуть целевого уровня контроля гликемии, нежели применение других сахароснижающих препаратов, наиболее часто используемых в терапии сахарного диабета 2-го типа. Помимо этого, несмотря на то что препарат Виктоза® не относится к препаратам, предназначенным для снижения веса, в указанных исследованиях доказано, что при переводе пациентов с ситаглиптина на препарат Виктоза® у пациентов отмечается значительное снижение массы тела. Согласно представленным данным, не только монотерапия препаратом Виктоза® позволяет более 60% пациентов достигнуть целевых показателей контроля гликемии, рекомендованных ADA, но и добавление к терапии инсулина Левемир® помогает

большинству остальных пациентов добиться цели лечения без повышения риска развития гипогликемии и увеличения массы тела. У большинства пациентов, переведенных с эксенатида на препарат Виктоза®, отмечено дальнейшее снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,3–0,8%. 32% пациентов, которые не достигли целевых показателей гликемии (HbA1c <7%) при применении эксенатида, достигли цели при назначении препарата Виктоза® за счет дополнительного снижения уровня HbA1c на 0,8%. После перевода пациентов с ситаглиптина на препарат Виктоза® в дозе 1,2 или 1,8 мг отмечено дальнейшее снижение уровня HbA1c на 0,2 и 0,5% соответственно. Применение препарата Виктоза® в дозе 1,2 или 1,8 мг позволяет большему числу пациентов достигать целей терапии, рекомендованных ADA (HbA1c <7%), – 49,2 и 50% соответственно по сравнению с применением ситаглиптина – 29,5%. У пациентов, переведенных с ситаглиптина на препарат Виктоза® в дозе 1,2 или 1,8 мг, отмечено достоверное снижение массы тела – на 1,6 и 2,5 кг соответственно. Спустя 12 недель комбинированного применения препарата Виктоза® с метформином 61% пациентов достигли целевых показателей контроля гликемии, рекомендованных ADA (HbA1c <7%). При этом среднее снижение уровня HbA1c составило 1,3%, а веса – 4,4 кг. После дополнительных 26 недель терапии в группе пациентов, рандомизированных на добавление инсулина Левемир® к текущей терапии, отмечено дополнительное снижение уровня HbA1c на 0,5%. При этом 43% пациентов на тройной терапии (Виктоза®, метформин и инсулин Левемир®) к концу исследования достигли целевых показателей гликемии, рекомендованных ADA (HbA1c <7%). Несмотря на добавление к терапии инсулина Левемир®, у пациентов отмеча-

лось дальнейшее снижение веса. Ретроспективный анализ базы данных пациентов с сахарным диабетом 2 типа показал, что использование препарата Виктоза в дозе 1,8 мг на протяжении 26 недель у пациентов с исходным HbA1c <8,5%, меньшей длительностью заболевания (<4,9 года) и предшествующей терапией одним сахароснижающим препаратом или диетой чаще приводит к снижению HbA1c <7% без увеличения веса и гипогликемии.

По предварительным оценкам, около 40–50 млн. диабетиков во всем мире соблюдают пост во время месяца Рамадан. Рамадан – месяц поста, который является одним из пяти столпов ислама, тесно связан с поклонением, самодисциплиной, аскетизмом и милосердием. Хотя Коран освобождает больных от поста, многие пациенты с диабетом настаивают на его соблюдении, создавая проблемы как для себя, так и для врача. Пост длится 29–30 дней. Известно, что в светлое время суток нельзя употреблять пищу и воду. Время Рамадана меняется каждый год. Когда пост выпадает на летние месяцы, это может стать причиной увеличения вызовов неотложной помощи, так как люди постятся значительно более длительный период времени. Поэтому очень важно провести медицинское обследование людей, желающих соблюдать пост, за 1–2 месяца до его начала. Любые изменения режима диеты или сахароснижающего препарата должны быть оговорены с лечащим врачом. Во время Рамадана есть два основных режима питания: ифтар (принято после захода солнца) и сехри (предрасветная еда). Существуют рекомендации по лечению людей с сахарным диабетом во время Рамадана, одобренные Американской Ассоциацией Диабета (Al-Arouj и др., 2005). В Рекомендациях представлены некоторые сове-

ты о помощи больным сахарным диабетом во время Рамадана. Кто не должен поститься во время Рамадана? Люди с плохим гликемическим контролем, с частыми гипогликемиями, с неустойчивой эпилепсией, с диабетическим кетоацидозом, с почечной недостаточностью, любой, кто имел проблемы во время предыдущего голодания, пожилые люди. Большинство пациентов с СД2 могут безопасно соблюдать пост во время месяца Рамадан с регулировкой в режиме препаратов, контролем диеты и ежедневной активностью. Было отмечено, что в целом взаимодействие врачей и медсестер с пациентами с СД2 было недостаточно оптимальным во время поста, и только 62% больных СД2 получили рекомендации о состоянии здоровья. Существует необходимость улучшения интенсивного образования в управлении диабетической популяцией во время поста. С одной стороны, во время поста есть опасность гипогликемии, а с другой, – обильный прием легкоусвояемой пищи во время разговения может привести к гипергликемии. Различные рекомендации были предложены для лечения диабета в целом во время месяца Рамадан. Основной акцент должен быть сделан на стратификации риска, индивидуализации лечения, частого мониторинга уровня глюкозы в крови. Время и дозировка антидиабетических препаратов должны быть изменены в соответствии с графиком потребления пищи. Ингибиторы ДПП-IV являются одними из лучших переносимых препаратов для лечения диабета. Они вызывают умеренное снижение HbA1c и нейтрально влияют на вес. Их более физиологический механизм действия с меньшими побочными эффектами обеспечивает привлекательный вариант для использования во время месяца Рамадан, когда риск гипогликемии является серьез-

ной проблемой. Аналог ГПП-1 Виктоза обладает глюкозозависимой секрецией инсулина и глюкагона, что обуславливает низкий риск гипогликемии. Когда уровень глюкозы падает до гипогликемического диапазона, это приводит к выраженному снижению секреции инсулина и увеличению глюкагона.

ГПП-1 является инкретин-гормоном из L клеток кишечника, который применяется в качестве нового и перспективного препарата для лечения сахарного диабета 2 типа. Он стимулирует секрецию эндогенного инсулина, когда уровень глюкозы в плазме повышен, а также уменьшает секрецию глюкагона. Это также уменьшает моторику желудка, который задерживает опорожнение желудка и приводит к снижению аппетита и приема пищи. ГПП-1 аналоги доказали свои преимущества при лечении СД2, особенно в условиях поста Рамадан. Улучшение гликемического контроля без гипогликемии и увеличения веса является ключевой задачей в управлении диабетом, но достижение этой цели является сложной задачей у больных сахарным диабетом, особенно во время поста.

Таким образом, аналоги ГПП-1 оказывают благотворное влияние не только на гликемию, но и на массу тела, артериальное давление, уровни липидов и хроническое воспаление. В исследовании Ramadan Education and Awareness in Diabetes (READ) было зарегистрировано 453 пациента, 334 (73,7%) из них с СД2. Среди исследуемых большинство были женщины (56,3%). Средний возраст составил 54,3 с широким стандартным отклонением (от 24 лет до 95 лет). Рост, вес и индекс массы тела: $156,0 \pm 8,4$ см, $70,6 \pm 16,1$ кг и $29,0 \pm 6,0$ соответственно. Средняя продолжительность болезни СД2- $5,8 \pm 5,1$ лет. Большинство из пациентов были некурящие (99,4%), работни-

ки физического труда (56,1%) и без формального или начального образования (53,0%). Общая частота осложнений диабета и сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца (19,5%), нейропатия (10,2%), ретинопатия (9,3%) и нефропатия (6,0%). Большинство пациентов с СД2, включенных в исследование (93,1%), постились 30 дней в течение Рамадана. Большая часть пациентов снизили вес (59%). Дозы препаратов были неизменными у 51,5% больных сахарным диабетом во время Рамадана. Масса тела и индекс массы тела уменьшились во время Рамадана у обоих полов. Во время Рамадана число гипогликемических и гипергликемических эпизодов снизилось

до 1,8% и 24% соответственно. Новые исследования показали, что взрослые с СД2, получавшие препарат Виктоза[®] в комбинации с метформином, позволили улучшить показатели углеводного обмена во время Рамадана (четыре недели) по сравнению с сульфанилмочевинной (СМ) + метформином.

Применение препарата Виктоза во время поста Рамадан у больных СД2 показывает улучшение гликемического контроля у больных с СД2. Пациенты, получавшие Виктозу, также продемонстрировали значительно более значимую потерю веса и отсутствие эпизодов гипогликемии по сравнению с пациентами, получавшими во время Рамадана сульфанилмочевину.

В исследовании LIRA-Ramadan: эффективность и безопасность лираглутида по сравнению с препаратами сульфанилмочевины (в сочетании с метформином) у больных с СД2 во время Рамадана (рандомизированное, контролируемое, открытое, многоцентровое исследование) пациенты, получавшие Виктозу, смогли достичь цели HbA1c <7% без каких-либо подтвержденных эпизодов гипогликемии по сравнению с сульфанилмочевинной (53,9% против 23,5%; P<0,0001).

Таким образом, первый аналог ГПП-1 Лираглутид/Виктоза может применяться у пациентов с СД2 во время поста Рамадан как в монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами. ■

Список литературы

1. Belkhadir J, el Ghomari H, Klocker N, Mikou A, Nasciri M, Sabri M.: Muslims with non-insulin dependent diabetes fasting during Ramadan: treatment with glibenclamide. *BMJ* 6899: 292–295, 1993.
2. Yarahmadi S.H., Larijani B., Bastanhagh M.H., Pajouhi M., Baradar Jalili R., Zahedi F., Zendehehdel K., Akrami S.M.: Metabolic and clinical effects of Ramadan fasting in patients with type II diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak* 13: 329–332, 2003.
3. Ramadan J, Telahoun G., Al-Zaid N.S., Barac-Nieto M.: Responses to exercise, fluid, and energy balances during Ramadan insedentary and active males. *Nutrition* 15: 735–739, 1999.
4. Salti I, Benard E., Detourney B., Bianchi-Biscay M., Le Brigand C., Voinet C., et al. A population based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2306–11.
5. Al-Arouj M., Assaad-Khalil S., Buse J., Fahdil I., Fahmy M., Hafez S., et al. Recommendations for management of Diabetes during Ramadan. Update 2010. *Diabetes Care* 2010; 33: 1895–902.
6. Bashir M.I., Pathan M., Raza S.A., Ahmad J., Khan A.A., Ishtiaq O. et al. Role of oral hypoglycemic agents in the management of type 2 diabetes mellitus during Ramadan. *Indian J Endocr Metab* 2012; 16: 503–7.
7. Karamat M.A., Syed A. and Hanif W., Review of diabetes management and guidelines during Ramadan. *J R Soc Med* 2010; 103: 139–47.
8. Madsbad S. Liraglutide effect and action in diabetes (LEAD) trial. expert review. *Endocrinol Metab* 2009; 4: 119–29.
9. Brady E.M., Davies M.J., Gray L.J., Saeed M.A., Smith D., Hanif W., et al. A randomized controlled trial comparing the GLP-1 receptor agonist liraglutide to a sulphonylurea as add on to metformin in patients with established type 2 diabetes during Ramadan: the Treat 4 Ramadan Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2014; 16: 527–36.
10. Azar S., Ehtay A., Mohamad W., et al. Efficacy and safety of liraglutide versus sulfonylurea both in combination with metformin during Ramadan in subjects with type 2 diabetes (LIRA-Ramadan): A randomized trial. Poster presented at 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA). June 2015.



Домашняя еда снижает риск развития диабета 2 типа

Ученые из Гарвардской школы общественного здоровья (Harvard School of Public Health) в очередной раз подтвердили пользу домашней еды. Они проанализировали данные о здоровье и питании 58 000 женщин и 41 000 мужчин. На момент начала исследования никто из участников не страдал диабетом, раком или какими-либо сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наблюдения продолжались в течение 36 лет.

Оказалось, что люди, которые регулярно (11-14 раз в неделю) питались домашней едой, на 13% реже заболевали сахарным диабетом 2 типа, чем те, кто готовил дома обеды и ужины лишь 6 раз в неделю.

Люди, предпочитавшие готовить самостоятельно и питаться дома, набирали меньше лишних килограммов, чем любители ресторанов.

Джен Зонг (Geng Zong) поясняет, что за последние 50 лет, люди стали чаще ходить в рестораны, кафе и предприятия быстрого питания, отказываясь от приготовления домашней еды. Частота возникновения сахарного диабета 2 типа за этот период также увеличилась.

Источник:

Eating more homemade meals may reduce risk of type 2 diabetes
Science Daily

Инсулин в таблетках заменит инъекции

Американские ученые из Калифорнийского университета разработали инсулин в таблетках. Авторы во главе с Самиром Митраготри (Samir Mitragotri) считают, что такая форма выпуска сможет заменить привычные инъекции инсулина.

Представители фармацевтической компании Zosano Pharma сообщили об успешном завершении фазы II клинических испытаний трансдермального пластыря ZP-Glucagon, разработанного для больных диабетом I типа. ZP-Glucagon представляет собой круглую пластину, покрытую множеством микроигл, с помощью которых в организм больных, страдающих диабетом, вводится глюкагон.

Ученые объясняют, что некоторые диабетики негативно относятся к иглам и уколам, поэтому необходимость регулярно делать инъекции вызывает у них дискомфорт и негативные эмоции. Замена шприца с иглами на таблетки поможет пациентам справиться с возникающими сложностями, снизит число осложнений и госпитализаций.

При разработке таблетированного инсулина ученые столкнулись с рядом сложностей – сам гормон не должен был разрушаться при попадании в желудок. Для его защиты авторы использовали специальные желудочно-резистентные капсулы, внутри которых находились несущие инсулин фрагменты полимерного материала, которые подобно пластырю были способны связываться со стенками кишечника. Капсулы открывались в тонком кишечнике, полимерные «пластыри» прикле-



ивались к стенкам кишечника, после чего инсулин проникал в кровь.

Пока лекарство протестировано только на лабораторных животных, однако ученые планируют в скором времени приступить к клиническим испытаниям таблетированного инсулина.

Источник:

An insulin pill being developed shows early promise as a novel form of diabetes therapy
Science Daily

Пивной живот опаснее ожирения

Чтобы выявить риски, связанные с ожирением, врачи обычно определяют ИМТ – индекс массы тела. Однако оказалось, что лишний жир в области живота даже при нормальном ИМТ и стройных конечностях крайне негативно сказывается на здоровье.

Известно, что у людей с большим соотношением обхвата талии к обхвату бедер риск развития сахарного диабета, инсульта, ишемической болезни сердца и других сердечных заболеваний повышен. Франциско Лопес-Хименес (Francisco Lopez-Jimenez) и его коллеги из Клиники Мейо (Mayo Clinic) показали, что этот показатель влияет и на риск смерти.

Сотрудники британского университета Шеффилда сообщили, что всех людей, страдающих от ожирения, можно разделить на шесть групп. Ученые проанализировали данные почти 4,2 тысяч людей с индексом массы тела (ИМТ) более 30 единиц.

В работе был проанализированы данные о 15 000 человек. Результаты показали, что мужчины с «пивными животами» умирали в два раза чаще, чем люди с избыточным весом или ожирением, а у женщин с такой конституцией смертность оказалась в полтора раза выше.

Ученые объясняют, что в этом виноват не подкожный жир, а висцеральный, скапливающийся вокруг жизненно важных внутренних органов. Его избыток косвенно вызывает сердечный приступ, инсульт и сахарный диабет 2 типа. Кроме того, он может привести к уменьшению мышечной массы и спровоцировать воспаление, которое может стать причиной возникновения многих хронических заболеваний.

Авторы предостерегают, что для борьбы с «пивным животом» не стоит налегать на еду в надежде выровнять распределение жира по всему телу. Правильным решением в этом случае будет здоровый рацион, например, средиземноморская диета, в сочетании с физической нагрузкой и снижением уровня стресса.

Источник: Your beer belly may kill you

A new study concludes that excess belly fat, even if you are skinny everywhere else, may be even more deadly than being obese or overweight.

CNN



Недостаток сна ведет к диабету

Корейские ученые показали, что у людей, спящих меньше 6 часов в сутки, чаще развивается метаболический синдром, вызывающий диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и инсульт.

Метаболический синдром диагностируют при одновременном выявлении нескольких факторов, таких как высокий уровень сахара, повышенный холестерин, артериальная гипертензия, избыток жира в области талии, повышение концентрации липидов в крови.

Доктор Джанг Янг Ким (Jang Young Kim) и другие исследователи из южнокорейского Йонсейского университета (Yonsei University) обследовали примерно 2600 взрослых. В течение двух лет они наблюдали за образом жизни и здоровьем участников исследования. Оказалось, что у тех, кто мало спал по ночам (не более 6 часов), вероятность развития метаболического синдрома была выше на 41%, чем у тех, кто спал от 6 до 8 часов.

Метаболический синдром может привести к появлению серьезных хронических заболеваний, таких как диабет или даже стать причиной инсульта, отмечают авторы.

Для того, чтобы снизить вероятность появления диабета и других опасных заболеваний, специалисты рекомендуют больше отдыхать. Для сохранения здоровья они предлагают, например, отказаться от просмотра телевизора или серфинга в интернете в пользу ночного сна. Также не стоит забывать о физической активности и правильном питании.

Источник:

Lack of sleep linked to risk factors for diabetes and heart disease

People who get less than six hours of sleep a night may be more likely to have risk factors that increase their odds of diabetes, heart disease and strokes, a Korean study suggests.

Reuters

Диабетическая стопа повышает риск нарушения познавательных функций

У пациентов с диабетической стопой шансы когнитивных нарушений выше таковых у лиц с сахарным диабетом, но без указанного осложнения. Такие выводы прозвучали из уст ученых Негевского университета имени Бен-Гуриона (Ben-Gurion University of the Negev), Израиль, на 75-м Научном заседании Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association's 75th Scientific Sessions), Бостон, США.

Причиной развития диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом является высокий уровень глюкозы в плазме крови, который провоцирует макро- и микрососудистые нарушения, а также повреждение нервов, в результате чего человек теряет чувствительность и может не замечать возникновения ран и волдырей. В дальнейшем это может привести к появлению язв и их инфицированию, в особо тяжелых случаях – к ампутации. По словам израильских ученых, сахарный диабет ассоциирован с повышением риска развития язв на ногах на 25%.

Учитывая, что микро- и макрососудистые повреждения (причина развития диабетической стопы) происходят по всему организму, специалистов заинтересовало, каким образом они влияют на состояние головного мозга, а точнее – на его когнитивные функции.

Эксперты изучили эту проблему на когорте из 99 пациентов с диабетической стопой, которым проводили тестирование для определения когнитивных функций до и после развития у них указанного осложнения и сравнивая полученные результаты с таковыми у пациентов без диабетической стопы.

Согласно данным текущего исследования, характеристики когнитивных функций всех пациентов достоверно не отличались до развития у некоторых из них описанного осложнения. Тем не менее у лиц с диабетической стопой ученые отмечали снижение концентрации и ухудшение памяти, проблемы с обучением, замедление когнитивных и психомоторных реакций, снижение скорости речи по сравнению с больными диабетом без указанного осложнения.

Учитывая результаты предыдущих исследований, демонстрировавших ухудшение когнитивных способностей у пациентов с сахарным диабетом, наличие такого осложнения, как диабетическая стопа, может только усугубить ситуацию. Поэтому врачам необходимо проводить тщательный контроль потенциальных нарушений когнитивной функции среди пациентов с описанным осложнением.

Whiteman H. (2015) «Diabetic foot» increases risk for cognitive impairment. Medical News Today, 7 December (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/303662.php>).

Анна Антонюк
www.umj.com.ua

Диабетики чаще теряют зубы

Известно, что у больных диабетом нередко развиваются серьезные осложнения – нарушения работы сердечно-сосудистой системы и проблемы со зрением. Группа ученых из Университета Дьюка (Duke University) выяснила, что диабет влияет и на здоровье полости рта – люди, страдающие этим заболеванием, чаще теряют зубы.



Авторы проанализировали данные о 37 000 пациентах, которые были собраны в период с 1971 по 2012 год. Им удалось выявить взаимосвязь между диабетом и здоровьем зубов. У диабетиков чаще развивались заболевания десен и в два раза чаще выпадали зубы. Авторы отметили, что особо высоким риск развития подобных проблем был среди афроамериканцев.

Британская компания Reminova запатентовала способ лечения кариеса без сверления: безболезненное восстановление зубов «форсированием» реминерализации эмали.

Эдмонд Хьюитт (Edmond Hewlett) подчеркивает, что больным диабетом необходимо особо тщательно следить за состоянием полости рта и здоровьем зубов. Он рекомендует им чистить зубы два раза в день, пользоваться зубной нитью и дважды в год посещать стоматолога.

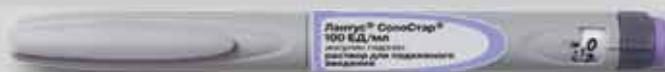
Источник:

*People with diabetes twice as likely to lose teeth
Diabetes can take a toll on a person's health in any number
of ways, including vision, cardiovascular, and nerve problems
-- but many people don't realize it can harm teeth, too*

CBS News
medportal.ru

Партнеры

В гликемическом контроле



АПИДРА СолоСТАР® инсулин глужизин

Постпрандиальный контроль гликемии

Апидра® СолоСтар®

Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Торговое название препарата: Апидра® СолоСтар®. Международное непатентованное наименование: Инсулин глужизин. Лекарственная форма: Раствор для инъекций 100 ЕД/мл, шприц-ручка 3 мл № 5. Показания к применению: лечение сахарного диабета у взрослых, подростков и детей 6 лет и старше, когда необходима инсулинотерапия. Способ применения и дозы: Апидру следует вводить незадолго (0-15 мин) до или вскоре после приема пищи. Апидру необходимо использовать в режимах, содержащих инсулин среднего или длительного действия или аналог базального инсулина, его можно использовать вместе с оральными средствами гипогликемического действия. Дозу Апидры подбирают в индивидуальном порядке. Фармакокинетические свойства инсулина глужизина, обычно, сохраняются у больных с нарушением почечной функции. Однако, потребность в инсулине при нарушении почечной функции может снижаться. Фармакокинетические свойства инсулина глужизина у больных с нарушением функции печени не изучались. У больных с нарушением почечной функции потребность в инсулине может снижаться ввиду сниженной способности к глюконеогенезу и снижению метаболизма инсулина. Данные о фармакокинетике в организме больных пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом, недостаточны. Нарушение почечной функции может привести к снижению потребности в инсулине. Побочные действия: гипогликемия; реакции на месте введения инъекции и местные реакции повышенной чувствительности: покраснение, отечность и зуд на месте инъекции; системные реакции повышенной чувствительности: крапивница, чувство стеснения в груди, одышка, аллергической дерматит и зуд; липодистрофия. Противопоказания: гипогликемия; гиперчувствительность к инсулину глужизину или любому компоненту препарата. Лекарственное взаимодействие: К веществам, способным усиливать гипогликемизирующий эффект в крови и повышать склонность к гипогликемии, относятся пероральные антидиабетические средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего энзима, дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы MAO, пентоксифиллин, пропранолол, салицилаты и сульфаниламидные антибиотики. К веществам, способным снижать гипогликемизирующий эффект в крови, относятся глюкокортикостероидные гормоны, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматропин, симпатомиметики (например, эпинефрин (адреналин), салбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, эстрогены, прогестины (например, в оральных контрацептивах), ингибиторы протеазы и атипичные антипсихотические лекарственные препараты (например, оланзапин и клоzapин). Особые указания: Клиническая информация по назначению Апидры детям младше 6 лет ограничена. Беременность и лактация: Соответствующих данных о применении инсулина глужизина беременными женщинами нет. Женщинам, кормящим грудью, может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты. Форма выпуска: По 3 мл препарата помещают в картридж из бесцветного стекла (тип I). Картридж монтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Производитель: Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ, Германия.

PK-PC-5N014329 от 03.06.2014

ЛАНТУС СолоСТАР® инсулин гларгин

Контроль уровня глюкозы – на протяжении 24 часов, день за днем

Лантус® СолоСтар®

Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Торговое название: Лантус® СолоСтар®. Международное непатентованное наименование: Инсулин гларгин. Лекарственная форма: раствор для инъекций 100 ЕД/мл. Показания к применению: лечение сахарного диабета у взрослых, подростков и детей от 2-х лет и старше. Способ применения и дозы: Лантус® следует применять один раз в день, в любое время суток, но в одно и то же время, ежедневно. Режим дозирования (доза и время введения) Лантуса следует подбирать в индивидуальном порядке. Больным, страдающим 2 типом сахарного диабета, Лантус® можно также применять вместе с пероральными противодиабетическими лекарственными препаратами. У больных пожилого возраста (≥ 65 лет) прогрессирующее снижение функции почек может привести к устойчивому снижению потребности в инсулине. У больных со сниженной функцией почек потребность в инсулине может уменьшаться из-за сниженного метаболизма инсулина. У больных с нарушением функции печени потребность в инсулине может снижаться вследствие сниженной способности к глюконеогенезу и сниженного метаболизма инсулина. Побочные действия: гипогликемия; липодистрофия; реакции на месте инъекции: покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление; липодистрофия; аллергические реакции немедленного типа, выработка антител к инсулину, нарушение зрения; ретинопатия; отек; дисгевзия; миалгия. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ. Лекарственное взаимодействие: К веществам, способным усиливать гипогликемизирующий эффект в крови и повышать предрасположенность к гипогликемии, относятся пероральные противодиабетические средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), пентоксифиллин, пропранолол, салицилаты и сульфаниламидные препараты. К веществам, способным ослабить гипогликемизирующий эффект в крови, относятся кортикостероидные гормоны, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, эстрогены и прогестины, производные фенотиазина, соматропин, симпатомиметики (например, эпинефрин (адреналин), салбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, атипичные антипсихотические лекарственные препараты (например, клоzapин и оланзапин) и ингибиторы протеазы. Особые указания: Педиатрическая популяция: Безопасность и эффективность применения препарата Лантус® доказаны у подростков и детей от 2 лет и старше. Лантус® не был изучен у детей младше 2 лет. Беременность и лактация: Во время беременности, в случае необходимости, применение Лантуса возможно. Женщинам, кормящим грудью, может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты. Форма выпуска: По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла (тип I). Картридж монтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Производитель: Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ, Германия.

PK-PC-5N014303 от 28.01.2014
Разрешение №KZ94VBV0000527 от 28.10.2014

ОО «Санофи-Авентис Казахстан», 050013 г. Алматы, ул. Фурманова, 187Б
Тел: +7 727 244 50 96. Факс: +7 727 258 25 96
E-mail: quality.info@sanoft.com

SANOFI



Терапия тестостероном эффективна при сахарном диабете 2-го типа

Терапия тестостероном дает положительные результаты у мужчин с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, повышая чувствительность клеток к инсулину и способствуя увеличению поглощения тканями глюкозы в ответ на продукцию инсулина. К такому выводу пришли ученые медицинского факультета Школы медицины и биомедицинских наук Джейкобса Университета Буффало (University of Buffalo), США, опубликовав данные своего исследования на страницах журнала «Diabetes Care».

В 2004 г. они уже сообщали о взаимосвязи между низким уровнем тестостерона у мужчин и развитием у них СД 2-го типа. 6 лет спустя ученые продемонстрировали связь между низким содержанием тестостерона у мужчин и ожирением. Из 2 тыс. участников исследования у 33% больных СД 2-го типа регистрировали низкие уровни тестостерона в независимости от того, имели они ожирение или нет, так же, как и у 25% лиц без диабета, но с ожирением. В 2012 г. те же исследователи установили, что у подростков с ожирением уровень тестостерона на 50% ниже такового их сверстников с нормальной массой тела.

Специалисты выявили связь между ожирением и оксидативным стрессом, а также воспалением, что важно, поскольку медиаторы воспаления препятствуют сигналингу инсулина.

Толчком для начала этой работы послужило предположение, что тестостерон может выступать в роли противовоспалительного и инсулин-сенситизирующего агента, поскольку известна способность этого гормона уменьшать массу жировой ткани, а массу скелетных мышц наоборот

– увеличивать. В исследовании приняли участие 94 мужчины с СД 2-го типа, 44 из которых имели низкий уровень тестостерона. Последних рандомизировали на 2 группы: участникам первой группы каждую неделю вводили тестостерон, представителям второй – плацебо. Длительность терапии составляла 24 нед. У всех 44 участников в начале исследования отмечали достоверно низкий уровень экспрессии генов сигналинга инсулина и сниженную чувствительность к инсулину.

Терапия тестостероном не повлияла на массу тела в целом, однако уменьшила количество жировой ткани в среднем на 3 кг, увеличив при этом массу скелетных мышц. Также установлено резкое повышение чувствительности к инсулину, которое проявлялось 32% увеличением усвоения клетками организма глюкозы в ответ на выработку организмом инсулина. Кроме того, ученые выявили возрастание экспрессии генов сигналинга инсулина. Уровень гликозилированного гемоглобина пациентов не снизился, что является важным индикатором эффективности тестостерона для контроля СД.

В будущем специалисты планируют исследовать, как терапия тестостероном может повлиять на резистентность к инсулину и воспаление у пациентов со специфической патологией, такой как хроническая почечная недостаточность или гипогонадизм.

Ранее ученые сообщали, что 2 из 3 мужчин с СД 2-го типа и хронической болезнью почек имеют низкий уровень тестостерона. Среди пациентов, получающих диализ, низкий уровень тестостерона отмечают у 90%.

Brazier Y. (2015) Could testosterone therapy benefit men with type 2 diabetes? Medical News Today, 30 November (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/303291.php>). Анна Антонюк

www.umj.com.ua

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»*



* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz



Сердечно-сосудистые заболевания при сахарном диабете 2 типа



СЕГОДНЯ

387

МИЛЛИОНОВ



2035 год

592

МИЛЛИОНОВ



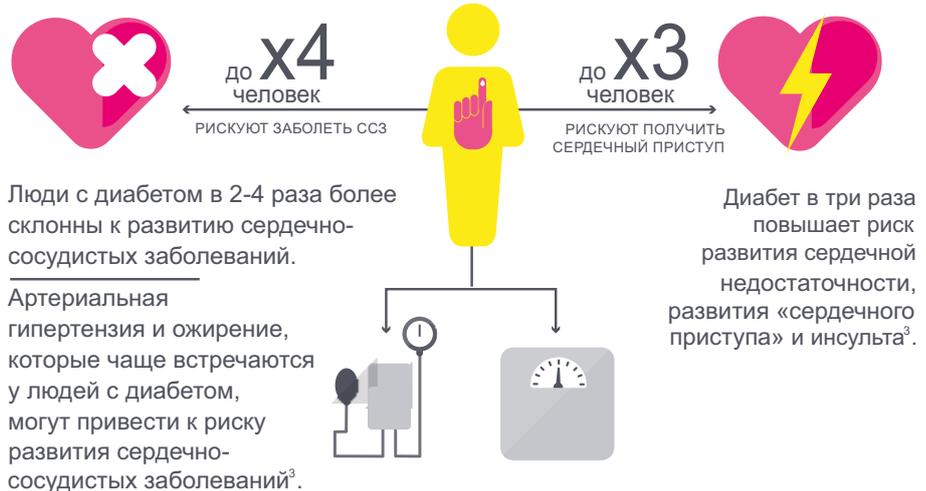
На сегодняшний день более 387 миллионов человек живут с диабетом к 2035 году количество людей больных диабетом может возрасти до 592 миллионов людей¹.

85-90 процентов больных страдают сахарным диабетом 2 типа².



ССЗ
самая основная причина

2014 году от диабета умерло 4,9 миллиона человек². Основной причиной смертности являются сердечно-сосудистые заболевания³.



Сочетание здорового образа жизни и правильного лечения может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

References 1. International Diabetes Federation. The global burden. In: IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
 2. International Diabetes Federation. What is diabetes? In: IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
 3. World Heart Federation. Diabetes as a risk factor for cardiovascular disease. Available from: <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/> (accessed: January 2015).
 4. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2013;13(4):192-207.
 5. Morrish NJ, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001;44 Suppl 2:S14-21.